

**Vergleich hämodynamischer Parameter und Parameter  
der zerebralen Perfusion in der Aufwachphase beatmeter  
Schlaganfallpatienten nach Sedierung mit Propofol  
und Propofol-Remifentanyl**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von **Volker Radein**  
geboren am 29.09.1962  
in Wuppertal

**Gutachter:**

1. ....
2. ....
3. ....

**Tag der öffentlichen Verteidigung:**

## Abkürzungsverzeichnis

AEP	akustisch evozierte Potenziale
AIS	acute ischemic stroke
AMV	Atemminutenvolumen [l/min]
ASA	American Society of Anaesthesiology
ASB	assisted spontaneous breathing
AWV*	Aufwachversuch
BIS	Bispectral Index Skale
CBF	zerebraler Blutfluss [ $\text{ml} * 100 \text{ g}^{-1} \text{ min}^{-1}$ ]
CBV	zerebrales Blutvolumen [ $\text{ml} * 100 \text{ g}^{-1}$ ]
CMRO <sub>2</sub>	zerebrale metabolische Umsatzrate [ $\text{ml O}_2 * 100 \text{ g}^{-1} \text{ min}^{-1}$ ]
CPP	zerebraler Perfusionsdruck [mmHg]
CVR	zerebrovaskulärer Widerstand [ $\text{mmHg} * \text{ml}^{-1} * \text{min} * 100 \text{ g}$ ]
EC <sub>50</sub>	effektive Konzentration, mit der bei 50 % der Patienten der spezifische Effekt einer Substanz erzielt wird
ED <sub>50</sub>	effektive Dosis, mit der bei 50 % der Patienten der spezifische Effekt einer Substanz erzielt wird
F <sub>I</sub> O <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstoffkonzentration [% O <sub>2</sub> ]
GCS	Glasgow-Coma-Skale
GCSC	GCS, nach Cook und Palma modifiziert
HF	Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ]
HZV	Herzzeitvolumen [l/min]
ICB	intrazerebrale Blutung
ICP	intrakranieller Druck [mmHg]
MAD	arterieller Mitteldruck [mmHg]
MRT	Magnetresonanztomographie
PaCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck [KPa]
PCV	druckkontrollierte Beatmung
PEEP	positive endexpiratory pressure [mbar]
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RS	Ramsay-Score

SAB	subarachnoidale Blutung
TCD	transkranielle Dopplersonographie
TCI	Target Controlled Infusion
TIVA	Totale Intravenöse Anästhesie
UZ*	Untersuchungszeitpunkt(e)
$V_d$	diastolische zerebrale Blutflussgeschwindigkeit [cm * sek <sup>-1</sup> ]
$V_m$	mittlere zerebrale Blutflussgeschwindigkeit [cm * sek <sup>-1</sup> ]
$V_{mca}$	zerebrale Blutflussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media
$V_s$	systolische zerebrale Blutflussgeschwindigkeit [cm * sek <sup>-1</sup> ]
$VO_2$	Sauerstoffverbrauch [ml * min <sup>-1</sup> ]

\* eigene Abkürzung

## Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abb. 1:	Prozentualer Anstieg von HF und MAD bei der klinischen Untersuchung	41
Abb. 2:	Anstieg des ICP und des CPP bei der klinischen Untersuchung	43
Abb. 3:	Veränderung von Ramsay-Score und GCSC*	46
Abb. 4:	Untersuchungszeitpunkte bei einem GCSC*-Intervall von $\leq 9$ , 10-12 und $\geq 13$	47
Abb. 5:	Untersuchungszeitpunkte bei einem Ramsay-Score von 6, 5 und $\leq 4$	50
Tab. 1:	Erhobene Parameter am sedierten Patienten und bei der klinischen Untersuchung	18
Tab. 2:	Pharmakokinetische Parameter von Propofol (Fulton und Sorkin 1995)	22
Tab. 3:	Ramsay-Score	24
Tab. 4 :	Glasgow-Coma-Skale modifiziert nach Cook und Palma (GCSC)	24
Tab. 5:	Epidemiologische Daten	28
Tab. 6:	Glasgow-Coma-Skale bei ersteintreffendem Notarzt	29
Tab. 7:	Status der Patienten zum Aufnahmezeitpunkt	29
Tab. 8:	Apache II Score	29
Tab. 9:	Art des Schlaganfalles (AIS, ICB oder SAB), der zum Studieneinschluss führte	30
Tab. 10:	Neurochirurgische Versorgung	31
Tab. 11:	Beatmungstage mit Entwöhnung vom Respirator	32
Tab. 12:	Anzahl der Patienten mit Tracheotomie	32
Tab. 13:	Anstieg des Atemminutenvolumens bis zur klinischen Untersuchung (l/min)	33
Tab. 14:	Liegedauer der Patienten auf der Intensivstation in Tagen	33
Tab. 15:	Mortalität	34
Tab. 16:	Verlegung der Patienten	34
Tab. 17:	Medikamente zur Sedierung	35
Tab. 18:	Plasmakonzentrationen von Propofol und Remifentanyl im steady-state	36
Tab. 19a:	Dosierung von Noradrenalin zur kontinuierlichen Applikation	37
Tab. 19b:	Häufigkeit der kontinuierlichen Applikation von Noradrenalin	38
Tab. 20:	Kontinuierliche Applikation von Dobutamin	38
Tab. 21a:	Häufigkeit einer antihypertensiven Medikation	39
Tab. 21b:	Häufigkeit einer antihypertensiven Therapie	40

Tab. 22:	Applikation von Metamizol	40
Tab. 23:	Applikation von Mannitol	41
Tab. 24a:	Anstieg der HF bei der klinischen Untersuchung ( $\text{min}^{-1}$ )	42
Tab. 24b:	Anstieg des MAD bei der klinischen Untersuchung (mmHg)	42
Tab. 25a:	Anstieg des ICP bei der klinischen Untersuchung (mmHg)	43
Tab. 25b:	Anstieg des CPP bei der klinischen Untersuchung (mmHg)	44
Tab. 26:	Beatmungszeit bis zum Aufwachversuch (h)	44
Tab. 27:	Aussetzen der Sedierung bis zur klinischen Untersuchung (min)	45
Tab. 28a:	Veränderung der GCSC* am Untersuchungszeitpunkt	46
Tab. 28b:	Veränderung des Ramsay-Score am Untersuchungszeitpunkt	47
Tab. 29a:	Vergleich der Untersuchungszeitpunkte in der Placebo-Gruppe bei einem GCSC*-Intervall von $\leq 9$ , 10-12 und $\geq 13$	48
Tab. 29b:	Vergleich der Untersuchungszeitpunkte in der Verum-Gruppe bei einem GCSC*-Intervall von $\leq 9$ , 10-12 und $\geq 13$	49
Tab. 29c:	Vergleich der Untersuchungszeitpunkte zwischen der Placebo- und Verum-Gruppe bei einem GCSC*- Intervall von $\leq 9$ , 10-12 und $\geq 13$	49
Tab. 30a:	Vergleich der Untersuchungszeitpunkte in der Placebo-Gruppe bei einem Ramsay-Score von 6, 5 und $\leq 4$	50
Tab. 30b:	Vergleich der Untersuchungszeitpunkte in der Verum-Gruppe bei einem Ramsay- Score von 6, 5 und $\leq 4$	51
Tab. 30c:	Vergleich der Untersuchungszeitpunkte zwischen der Placebo- und Verum-Gruppe bei einem Ramsay-Score von 6, 5 und $\leq 4$	52
Tab. 31:	Vergleich mit den Daten aus Bruder et al. 1999	56

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>10</b>
2.1	Problemstellung	10
2.2	Aktuelle Konzepte der Analgosedierung	12
2.3	Zielsetzung der Arbeit	15
<b>3</b>	<b>Patienten, Material und Methoden</b>	<b>15</b>
3.1	Patienten	15
3.1.1	Einschlusskriterien	16
3.1.2	Ausschlusskriterien	16
3.2	Protokoll	16
3.3	Methoden	18
3.3.1	Zur Sedierung verwendete Medikamente	18
3.3.2	Propofol	19
3.3.3	Remifentanyl	20
3.3.4	Elimination der Sedativa	21
3.3.5	Durchführung der klinischen Untersuchung	23
3.3.6	Monitoring von MAD, ICP und CPP	26
3.4	Statistik	26
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>27</b>
4.1	Patienten	27
4.2	Medikamentöse Therapie	35
4.2.1	Sedierung	35
4.2.2	Katecholamine	37
4.2.3	Antihypertensive Therapie	39
4.2.4	Analgetische Therapie	40
4.2.5	Osmotherapie	40
4.3	Hämodynamik	41
4.3.1	Veränderung von HF und MAD	41
4.3.2	Veränderung von ICP und CPP	42

4.4	Neurologischer Befund	44
4.4.1	Beatmungszeit bis zum Aufwachversuch	44
4.4.2	Zeit vom Aussetzen der Sedierung bis zur klinischen Untersuchung	45
4.4.3	Veränderung von RS und GCSC am Untersuchungszeitpunkt	45
4.4.4	GCSC-Intervalle und Untersuchungszeitpunkte	47
4.4.5	RS-Intervalle und Untersuchungszeitpunkte	50
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>52</b>
5.1	Zielsetzung der Arbeit	52
5.2	HF und MAD in der Aufwachphase	53
5.3	ICP und CPP in der Aufwachphase	57
5.4	Zeitpunkt der klinischen Untersuchung	62
5.5	Bemerkungen zu den Patienten	66
5.6	Methodenkritik	68
5.7	Implikationen für die Praxis	70
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>73</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>81</b>



## 1 Zusammenfassung

Der primäre Hirnschaden Schlaganfall (AIS, ICB und SAB) ist eine Erkrankung mit hoher Inzidenz, langfristiger Einschränkung für die Betroffenen und großer volkswirtschaftlicher Bedeutung. Gemeinsames Ziel einer konservativen oder perioperativen Intensivtherapie beatmeter Schlaganfallpatienten ist die Vermeidung der Entwicklung eines sekundären Hirnschadens.

Für die Sedierung dieser Patienten existiert kein allgemein akzeptiertes und standardisiertes Konzept. Die Sedierung beatmeter Schlaganfallpatienten steht im Spannungsfeld einer effektiven Stressreduktion, hämodynamischer Stabilität und einer möglichst raschen neurologischen Beurteilbarkeit nach Beendigung der Sedierung. Neurologische Verlaufskontrollen dienen der Detektion sekundärer Hirnschäden und der Entscheidungsfindung über diagnostische und therapeutische Prozeduren. Mit dem Abklingen der Sedierung kommen für den Patienten zahlreiche Stressfaktoren im Umfeld einer Intensivstation zur Wirkung. Durch den ansteigenden Sympathikotonus bei Erwachsenen besteht die Gefahr der Ausbildung eines arteriellen Hypertonus mit konsekutivem Anstieg des zerebralen Perfusionsdruckes (CPP) und des zerebralen Blutflusses (CBF) mit zerebraler Hyperämie. Es resultiert ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines sekundären Hirnschadens in Form eines vaskulären Hirnödems und einer intrakraniellen Blutung.

In der vorliegenden Studie wurde prospektiv, randomisiert und doppelblind der Einfluss der Sedierung mit Propofol (Placebo-Gruppe) bzw. der Analgosedierung mit Propofol-Remifentanyl (Verum-Gruppe) auf die Aufwachphase der Patienten untersucht.

Nach Aussetzen der Sedierung wurden hierzu die Veränderungen der hämodynamischen Parameter Herzfrequenz (HF) und arterieller Mitteldruck (MAD), sowie der Parameter intrakranieller Druck (ICP) und zerebraler Perfusionsdruck (CPP) während der klinischen Untersuchung verglichen. Weiterhin wurde der Zeitraum nach Aussetzen der Sedierung bis zur klinischen Untersuchung verglichen. Vigilanz und Kooperativität der Patienten wurden mittels Ramsay-Score (RS) und der nach Cook und Palma modifizierten Glasgow-Coma-Skala (GCSC) beurteilt.

41 Patienten mit einem mittleren Apache II Score von 23 erfüllten die Einschlusskriterien. Hiervon wurden 20 Patienten in die Placebo- und 21 in die Verum-Gruppe aufgenommen. Bei allen Patienten erfolgten in strukturierter Weise zwei Aufwachversuche (AWV).

Mit beiden Konzepten konnte in klinisch üblicher Dosierung das Sedierungsziel RS 6 bzw. GCSC 4-5 erreicht werden. Mit der Applikation von Remifentanyl in der Verum-Gruppe war eine effektivere sympathikoadrenerge Blockade verbunden, da einerseits die Patienten der Verum-Gruppe zur Aufrechterhaltung eines  $CPP \geq 70$  mmHg signifikant häufiger den Vasopressor Noradrenalin benötigten und andererseits Patienten der Placebo-Gruppe häufiger eine antihypertensive Therapie.

Während der klinischen Untersuchung stieg der MAD in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich um 22-25 mmHg an. Die HF stieg dagegen in einem normofrequenten Bereich in der Verum-Gruppe signifikant stärker mit 20 vs. 13  $\text{min}^{-1}$  an.

Der ICP stieg in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich mit 8 mmHg in der Placebo-Gruppe und 7 mmHg in der Verum-Gruppe an. Dies führte zu keiner kritischen Reduktion des CPP, welcher ebenso nicht signifikant verschieden um 13 mmHg in der Placebo-Gruppe und 17 mmHg in der Verum-Gruppe anstieg.

Die Zeiten bis zur klinischen Untersuchung waren in der Verum-Gruppe für die definierten RS 6 (25 vs. 30 min) und RS 5 (20 vs. 30 min), sowie  $RS \leq 4$  (15 vs. 23 min) signifikant kürzer. In der Verum-Gruppe waren auch die Zeiten bis zur klinischen Untersuchung für die definierten  $GCSC \leq 9$  (20 vs. 30 min) und GCSC 10-12 (20 vs. 28 min) signifikant kürzer. Für den  $GCSC \geq 13$  betrug die Zeit bis zur klinischen Untersuchung ohne signifikanten Unterschied 14 bzw. 15 min.

15 min nach Beendigung der Analgosedierung kann ein  $RS \leq 4$  und eine  $GCSC \geq 13$  erwartet werden. Hierbei öffnet der Patient auf leichte Stimulation bzw. Schmerzreiz die Augen. Zu einem späteren Zeitpunkt liegt ein höherer RS bzw. niedrigerer GCSC vor.

Die signifikant kürzeren Zeiten bis zur klinischen Untersuchung in der Verum-Gruppe gewinnen für die klinische Praxis an Bedeutung, wenn Remifentanyl im Sinne einer opioidbasierten Analgosedierung unter Ausnutzung des gesamten Dosisbereiches verwendet wird. Propofol kann mittels Target Controlled Infusion (TCI) in möglichst geringer Dosis bis zu einem klinisch definierten Stadium der Sedierung zusätzlich titriert werden.

Die opioidbasierte Analgosedierung ermöglicht dann eine effektive Stressreduktion und eine rasche klinische Untersuchung zur Detektion sekundärer Hirnschäden.

Die sympathikoadrenerge Reaktion während der Aufwachphase kann durch das Weiterführen der Remifentanylinfusion in niedriger Dosierung gedämpft werden und durch die Ap-

pplikation eines  $\beta$ -Blockers können die kardiovaskulären Effekte des ansteigenden Sympathikotonus gemildert werden.

Diese Vorgehensweise ermöglicht dem Intensivmediziner und dem Neurochirurgen eine geplante und rasche Evaluierung des klinischen Befundes. Entscheidungen für das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen werden erleichtert und können auf ihre Notwendigkeit hin geprüft werden.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Problemstellung**

Der Schlaganfall ist eine Erkrankung mit hoher Inzidenz, langfristiger Einschränkung für die Betroffenen und damit auch großer volkswirtschaftlicher Bedeutung. Nach unterschiedlichen Erhebungen ereignen sich in Deutschland 185 000 bis 220 000 Schlaganfälle pro Jahr (Weimar und Diener 2003).

Das Erlangen Stroke Projekt (ESPro) zeigte in einer prospektiven Untersuchung für den zerebralen Infarkt (AIS) eine Inzidenz von 1,37/1000, für die intrazerebrale Blutung (ICB) eine Inzidenz von 0,24/1000 und für die subarachnoidale Blutung (SAB) eine Inzidenz von 0,06/1000 (Kolominsky-Rabas et al. 1998).

Die Verschlechterung des neurologischen Befundes oder des Allgemeinzustandes in den ersten Stunden nach Symptombeginn ist häufig. Abhängig vom gewählten Therapieregime kann eine engmaschige Beobachtung und Betreuung des Patienten erforderlich sein. Patienten mit Schlaganfall sollten daher auf eine nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie eingerichteten Überwachungsstation (Stroke Unit) oder, falls erforderlich, auf eine neurologische Intensivstation aufgenommen werden (Grond et al. 1999).

Im Helios Klinikum Erfurt GmbH werden nicht beatmungspflichtige Patienten mit Schlaganfall auf der Stroke Unit der Klinik für Neurologie behandelt. Beatmungspflichtige Patienten werden auf die anästhesiologische Intensivstation aufgenommen.

Für 50 % der Schlaganfallpatienten ist eine kontinuierliche Überwachung auf einer Stroke Unit indiziert, etwa 10 % aller eingewiesenen Schlaganfallpatienten benötigen intensivmedizinische Betreuung, entweder weil sie intensiv überwacht werden müssen oder weil invasive Prozeduren indiziert sind (Schellinger und Steiner 1998).

Bei 10 % der auf die Intensivstation aufgenommenen Patienten besteht im Mittel ca. 6,5 Stunden nach Beginn der Symptomatik die Indikation zur endotrachealen Intubation. Indi-

kation hierfür ist in 52 % der Fälle die Sicherung der Atemwege, zu 23 % die akute Verschlechterung des neurologischen Status, zu 12 % eine Pneumonie, zu 6 % ein zerebraler Krampfanfall und zu 6 % ein Lungenödem oder eine Lungenembolie (Mayer et al. 2000). Die genannten Situationen führen zu einer respiratorischen Insuffizienz mit kritischem Abfall der Sauerstoffsättigung und unzureichender Oxygenierung der Organe.

Endotracheal intubierte und beatmete Patienten unterliegen einem körperlichen und psychischen Stress, der nicht nur durch Schmerzen, sondern auch durch Angst, Deprivation oder Schlafentzug bedingt ist (Gralow und Zander 1994). Zur Reduktion bzw. Elimination dieser Stressfaktoren ist eine medikamentöse Therapie (Sedierung) notwendig.

Die allgemeinen Ziele der Sedierung sind Analgesie, Anxiolyse, Hypnose, vegetative Blockade des Patienten, Tolerierung intensivmedizinischer Maßnahmen (Beatmung, kinetische Therapie), aber auch Ansprechbarkeit und Kooperationsfähigkeit während der Entwöhnung vom Respirator.

In der neurologisch–neurochirurgischen Intensivmedizin steht die schnelle neurologische Beurteilbarkeit des sedierten Patienten mehr im Vordergrund als in anderen intensivmedizinischen Fachgebieten. Die Vigilanz ist der wesentliche klinische Parameter, dessen Beurteilbarkeit durch die Sedierung verzögert werden kann. Ein sich entwickelnder sekundärer Hirnschaden unter Sedierung, z.B. bei ansteigendem Hirndruck kann zu spät erkannt werden.

Für die Sedierung von Patienten mit Schlaganfall existiert auch perioperativ kein allgemein akzeptiertes, standardisiertes Konzept. Auch die aktuellen Leitlinien zur Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin enthalten für diese Patienten keine Empfehlung (Martin et al. 2005). Es ist nicht bekannt, ob eine Analgosedierung mit Opioid und Hypnotikum notwendig ist oder ob bei diesen Patienten, welche erfahrungsgemäß nach Kraniotomie wenig Schmerzen haben (Bruder und Ravussin 1999), eine Analgosedierung mit Nichtopioidanalgetika und Hypnotikum plus ggf. medikamentöse sympathikoadrenerge Blockade ausreichend ist.

Neben einer suffizienten Sedierung ist auch die spezielle pathophysiologische Problematik dieser Patienten zu berücksichtigen. Zur Sicherstellung der Oxygenierung des Hirngewebes bei erhöhtem intrakraniellen Druck (ICP) muss für einen ausreichenden zerebralen Perfusionsdruck (CPP) ein entsprechender arterieller Mitteldruck (MAD) aufrechterhalten werden. Der CPP errechnet sich nach der Formel:

$$(1) \quad CPP = MAD - ICP [mm\ Hg]$$

Er sollte beim erwachsenen Normotoniker mindestens 70 mmHg betragen, um ischämische Hirnschäden zu vermeiden (Aschoff und Steiner 1999).

Für die angestrebte tiefe Sedierung dieser Notfallpatienten kann es aber in Abhängigkeit von Art und Kombination der Sedativa zu einem Abfall der myokardialen Kontraktilität und des systemischen Gefäßwiderstandes mit konsekutiver Reduktion des MAD kommen. Zur Aufrechterhaltung des MAD für einen ausreichenden CPP kann deshalb die Anwendung der vasoaktiven Substanz Noradrenalin notwendig werden.

Grundsätzlich steht die Sedierung dieser Patienten im Spannungsfeld der Möglichkeit einer raschen neurologischen Beurteilbarkeit, der Aufrechterhaltung eines ausreichenden CPP und der suffizienten Eliminierung von Stressfaktoren.

## **2.2 Aktuelle Konzepte der Analgosedierung**

Art und Ausmaß der Sedierung des Intensivpatienten orientieren sich individuell am Patienten (kardiozirkulatorische und pulmonale Vorerkrankungen) und an der zu erwartenden Sedierungsdauer.

Prinzipiell kommt die Kombination eines potenten Opiodanalgetikums (Fentanyl, Alfentanyl, Sufentanil oder Remifentanil) mit einem Sedativum (Benzodiazepin, Barbiturat oder Propofol) zur Anwendung (Fresenius und Heck 2001).

Bei Ketamin als Analgetikum wird eine Hirndruck steigernde Wirkung diskutiert. Die ebenfalls vorhandene psychomimetische und den Sympathikus stimulierende Nebenwirkung lassen Ketamin zur Sedierung von Patienten mit Schlaganfall (AIS, SAB und ICB) als wenig geeignet erscheinen, da diese Patienten schon aufgrund der Pathophysiologie des primären Hirnschadens einen erhöhten Hirndruck ausbilden können (Piepenbrock und Zuzan 2000).

Unter den Opioiden hat das ultrakurz wirksame Remifentanil das pharmakokinetisch günstigste Profil bei mit Fentanyl vergleichbarer analgetischer Potenz (Heck und Fresenius 1998).

Barbiturate als Sedativa haben ihre primäre Indikation bei Patienten mit erhöhtem Hirndruck. Sie weisen zerebroprotektive Wirkungen wie Verminderung des stressinduzierten Hypermetabolismus, Reduzierung des intra- und extrazellulären Ödems und Verbesserung des kollateralen Blutflusses des Hirngewebes auf. Bei den spezifischen Nebenwirkungen ist die negative Inotropie, der antianalgetische Effekt, die Immunsuppression und vor allem

die Kumulation zu nennen, welche zu einer schlechten Steuerbarkeit führt und eine neurologische Beurteilung nach Beendigung der Sedierung verzögert (Löffler 2000).

Benzodiazepine wirken anxiolytisch, sedierend, antikonvulsiv und zentral muskelrelaxierend. Aufgrund der erstgenannten Eigenschaften sind sie seit langem in der Langzeitsedierung etabliert. Die pharmakokinetisch günstigsten Eigenschaften bietet Midazolam. Alle Benzodiazepine weisen allerdings einen Ceiling-Effekt auf, d.h. bei vollständig besetzten Benzodiazepin-Rezeptoren können nur noch die Nebenwirkungen, jedoch nicht mehr die sedierende Wirkung gesteigert werden. Die Aufwachzeit wird verlängert und kann bei eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion Tage betragen. Ein weiterer Nachteil ist der fehlende Zusammenhang zwischen der zu verwendenden Dosis und dem Körpergewicht des Patienten. Hier existiert eine große interindividuelle Streuung, die Dosis muss individuell titriert werden.

Propofol hat im Vergleich zu Midazolam den Vorteil einer kürzeren kontextsensitiven (Infusionszeit-abhängigen) Halbwertszeit und einer kürzeren Aufwachzeit (Scholz und Steinfath 2001).

Perioperativ kann bei chirurgischen Patienten mit klarer Indikation zur Analgesie das Sequenzielle Sedierungs und Analgesie Management Konzept (SESAM) zur Anwendung kommen (Martin et al. 2003).

Hierbei werden vier Kategorien unterschieden:

**Kategorie I:** Sedierung bis 24 h,

Nachbeatmung wegen postoperativer Hypothermie. Eingesetzte Medikamente: Propofol kontinuierlich oder ggf. Midazolam-Boli plus schwach wirksame Analgetika (Pethidin, Pritramid) in Kombination mit Nichtopioidanalgetika (Metamizol, Diclofenac).

**Kategorie II:** Sedierung bis 72 h,

nach größeren Eingriffen (Zweihöhleneingriff) bei Patienten mit multiplen Vorerkrankungen, die eine schnelle Spontanisierung der Beatmung unwahrscheinlich erscheinen lassen. Eingesetzte Medikamente: z.B. kontinuierlich Propofol in Kombination mit Sufentanil.

**Kategorie III** (Phase 1 und 2): Sedierung länger als 72 h,

z.B. Patienten mit Sepsis, ARDS, Peritonitis, Polytrauma, SHT.

Eingesetzte Medikamente:

- frühe Phase 1: z.B. kontinuierlich Midazolam in Kombination mit Fentanyl oder Ketamin/Ketamin S.
- späte Phase 2: Umstellung auf Propofol/Sufentanil und ggf. Clonidin zur vegetativen Dämpfung.

**Kategorie IV:** kurze Sedierung,

für einen Zeitraum von 2–5 h mit der Notwendigkeit einer kurzen tiefen Sedierung und einer schnellen Spontanisierung der Beatmung (z.B. Patienten nach lungenchirurgischem Eingriff). Eingesetzte Medikamente: Remifentanyl in Kombination mit Propofol.

Bei neurologisch-neurochirurgischen Patienten empfehlen Reeker und Böhler auch bei nicht gesichertem Atemweg zur Analgosedierung für die postoperative Phase folgendes Stufenkonzept (Reeker und Böhler 1999):

Stufe 1	Patienten: kooperativ, einziges Problem ist der Schmerz Piritramid-PCA plus Nichtopioidanalgetika und ggf. Midazolam
Stufe 2	Patienten: nicht ausreichend orientiert, tiefere Sedierung erforderlich Sufentanil–Monosedierung Individuell titrierte kontinuierliche Infusion
Stufe 3	Patienten: ausgeprägte Sedierung erforderlich Sufentanil + Propofol Sufentanil + S(+)-Ketamin Remifentanyl + Propofol Engmaschige Überwachung und langsame Dosistitration

Additiv kann bei den Stufen 1-3 Clonidin zur vegetativen Dämpfung gegeben werden. Patienten mit Störungen der gastrointestinalen Motilität oder Bronchospasmus können alternativ zum Opioid mit S(+)-Ketamin behandelt werden. Ist eine sehr rasche neurologische Beurteilbarkeit erforderlich, wird als Opioid Remifentanyl wegen seiner extrem kurzen Halbwertszeit empfohlen.

Nach einer aktuellen Erhebung zur Praxis der Sedierung und Analgesie auf deutschen Intensivstationen wird bis zu 24 h vor allem Propofol und über 24 h eher Midazolam zur Hypnose verwendet. Zur Analgesie werden Fentanyl und Sufentanil mit vergleichbarer

Häufigkeit eingesetzt. Remifentanyl kommt als Analgetikum in 5,9 % zur Kurzzeitsedierung und während der Entwöhnung vom Respirator zur Anwendung (Martin et al. 2005).

### **2.3 Zielsetzung der Arbeit**

Nachdem der primäre Hirnschaden Schlaganfall (AIS, ICB oder SAB) eingetreten ist, zielt die folgende konservative und operative Therapie darauf ab, einen sekundären Hirnschaden zu vermeiden, welcher durch zerebrale Ischämien und Hypoxämien oder hypertensive Krisen verursacht werden kann (Pfenninger und Himmelseher 2000).

Hierfür besteht nach Aussetzen der Sedierung in der Aufwachphase der Patienten ein erhöhtes Risiko. Mit einer ggf. gestörten zerebralen Autoregulation kann sich ein vasogenes Hirnödem und eine intrakranielle Blutung entwickeln. Der hierbei ansteigende ICP kann eine kritische Reduktion des CPP verursachen. In der Literatur gibt es bisher für Schlaganfallpatienten auch nach operativer Versorgung keine Daten zum Verlauf des ICP und des CPP in der Aufwachphase nach Aussetzen der Sedierung.

Mit dieser Arbeit soll die Frage beantwortet werden, ob beatmete Patienten mit Schlaganfall ggf. perioperativ von einer Analgosedierung mit Remifentanyl plus Propofol profitieren oder ob eine alleinige Sedierung mit Propofol plus Nicht-opioidanalgetika und ggf. zusätzlicher zentraler und peripherer Blockade des sympathikoadrenergen Systems ausreichend ist.

Es stellt sich die Frage, mit welchem Konzept der Patient in der kritischen Aufwachphase weniger gefährdet ist für hämodynamische Entgleisungen und welchen Einfluss die Konzepte auf den Zeitpunkt der klinischen Untersuchung (UZ) haben.

## **3 Patienten, Material und Methoden**

Die Studie wurde auf der anästhesiologischen Intensivstation des Helios Klinikums Erfurt GmbH prospektiv durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte von April 2001 bis April 2004.

### **3.1 Patienten**

Vor Beginn der Studie wurde das Protokoll der örtlichen Ethikkommission vorgelegt und mit einstimmigem positiven Votum vom 20.03.2001 genehmigt. Nach Ermittlung des



mutmaßlichen Patientenwillens und schriftlichem Einverständnis der Angehörigen erfolgte der Einschluss von Patienten in die Studie.

### **3.1.1 Einschlusskriterien**

- Volljähriger, bewusstseinsgetrübter Patient mit Schlaganfall (AIS, ICB oder SAB)
- Nach operativer Versorgung
- Endotracheale Intubation und Beatmung
- Sedierung
- Positiver mutmaßlicher Patientenwille und schriftliches Einverständnis der Angehörigen

### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

- Negativer mutmaßlicher Patientenwille und/oder fehlendes Einverständnis der Angehörigen
- Pathologisch erhöhter Hirndruck unter Sedierung
- Zusätzliche Applikation von Methohexital
- Leberinsuffizienz
- Schwerwiegende Nierenfunktionsstörung
- Infauste Prognose

## **3.2 Protokoll**

Nach Aufnahme des Patienten in der Notfallzentrale und durchgeführter bildgebender Primärdiagnostik wurde vom diensthabenden Neurochirurgen die Indikation zur operativen Therapie geprüft. Eine operative Therapie erfolgte entweder unmittelbar nach bildgebender Primärdiagnostik (cCT und cCT-Angiographie) oder geplant nach Aufnahme auf die anästhesiologische Intensivstation.

Der diensthabende Anästhesist teilte den Patienten mit Hilfe eines Randomisierungsschemas zur Sedierung der Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %) oder der Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl) zu. Zur Minimierung des postoperativen Stresses wurde eine Sedierungstiefe nach Ramsay-Score 5-6 (RS 5-6), (Tab. 3) und eine nach Cook und Palma modifizierte Glasgow-Coma-Skale von 4-5 (GCSC 4-5), (Tab. 4) angestrebt. Resultierte

hierbei ein CPP von  $< 70$  mmHg, erhielten die Patienten kontinuierlich den Vasopressor Noradrenalin zur Anhebung des CPP auf mindestens 70 mmHg.

Alle Patienten erhielten zur Kontrolle des neurologischen Befundes vom Untersucher zwei Aufwachversuche (AWV). Bei Vorhandensein folgender Bedingungen wurden diese durchgeführt:

- Häodynamisch stabiler Patient
- Ausgeglichener Wasser-, Elektrolyt-, und Säure-Basen-Haushalt
- Körpertemperatur  $\leq 38$  °C
- ICP  $\leq 25$  mmHg

Die AWV wurden zur Verlaufskontrolle des neurologischen Befundes geplant, zeitnah zu den Visiten zur Entscheidungsfindung für das weitere diagnostische und therapeutische Procedere vorgenommen. Die Vigilanz der Patienten wurde unter Sedierung und zum Untersuchungszeitpunkt (UZ) mittels RS und GCSC ermittelt. Die Veränderungen der Parameter der Herz-Kreislauffunktion sowie des ICP, des CPP und des Atemminutenvolumens (AMV) wurden während der klinischen Untersuchung beobachtet. Es wurde geprüft, ob auf eine weitere Sedierung verzichtet und der Patient extubiert werden kann.

Vor Aussetzen der Sedierung wurden die aktuellen Dosierungen der zur Sedierung verwendeten Medikamente und ggf. der vasoaktiven Medikamente erhoben (Tab. 1).

Die Daten wurden handschriftlich in ein Protokoll eingetragen und der Befund der klinischen Untersuchung in der Patientenkurve dokumentiert. Die klinische Untersuchung erfolgte strukturiert wie in Kapitel 3.3.5 beschrieben. Waren die drei folgenden Bedingungen bei der klinischen Untersuchung erfüllt, wurde der Patient extubiert:

- Ausreichende Vigilanz und Kooperationsfähigkeit ( $RS > 1$  und  $\leq 3$ )
- Suffiziente Spontanatmung ( $ASB \leq 8$  mbar,  $PEEP \leq 5$  mbar und  $FiO_2 \leq 40$  %)
- ICP  $\leq 25$  mmHg

War eine Bedingung nicht erfüllt, wurde die Sedierung fortgesetzt und ggf. eine weiterführende Diagnostik vorgenommen.

Tab. 1: Erhobene Parameter am sedierten Patienten und bei der klinischen Untersuchung

Parameter	Sedierung	Klinische Untersuchung
Propofol	X	
Remifentanyl/Placebo	X	
Dobutamin/Noradrenalin	X	
HF	X	X
MAD, ICP, CPP	X	X
GCSC* und Ramsay-Score	X	X
AMV	X	X
Zeit	X	X

Propofol (mg/kg/h), Remifentanyl/Placebo, Dobutamin und Noradrenalin ( $\mu\text{g/kg/min}$ ), MAD, ICP und CPP (mmHg), Herzfrequenz ( $\text{min}^{-1}$ ), GCSC und Ramsay-Score (Score-Wert), Zeit (min), AMV = Atemminutenvolumen ( $\text{l/min}$ ), \* = GCS nach Cook und Palma

### 3.3 Methoden

Die von der Studie erfassten Patienten wurden mit  $30^\circ$  erhöhtem Oberkörper gelagert an das Beatmungsgerät (Dräger Evita 4<sup>®</sup>) und die Überwachungseinrichtungen der Intensivstation angeschlossen. Es wurde ein kontinuierliches 3-Kanal-EKG sowie die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung auf dem Standardmonitor (Marquette Hellige Solar 8000<sup>®</sup>) angezeigt.

Alle Patienten erhielten im Rahmen der Operationsvorbereitung einen 3-lumigen zentralvenösen Katheter (Trio SB 730, Braun Melsungen AG) in die Vena jugularis interna und einen Katheter (Arterial Cannula with FlowSwitch<sup>™</sup>, Becton Dickinson) zur kontinuierlichen Messung des arteriellen Blutdruckes in die Arteria radialis platziert. Das Monitoring von ICP und CPP wurde wie im Kapitel 3.3.6 beschrieben vorgenommen.

#### 3.3.1 Zur Sedierung verwendete Medikamente

Propofol ist ein seit 1989 in Deutschland zugelassenes Hypnotikum und erfreut sich in Anästhesie und Intensivmedizin aufgrund seiner günstigen pharmakokinetischen Eigen-

schaften großer Beliebtheit (Reinhold et al. 1998). Auch zur Langzeitsedierung Erwachsener in der Intensivmedizin ( $> 72$  h) ist Propofol mittlerweile aufgrund seiner gut titrierbaren Sedierungstiefe und der vorhersagbaren Zeit bis zur Spontanatmung bzw. Extubation etabliert (McKeage und Perry 2003).

Seit Mitte der 90er Jahre steht in der Anästhesie das ultrakurz wirksame Opioid Remifentanil zur Verfügung, welches in Deutschland seit 2002 auch zur Analgosedierung von Intensivpatienten zugelassen ist. Auch nach mehrtägiger Infusion ist eine vorhersagbar verlaufende Aufwachphase, eine rasche neurologische Beurteilbarkeit und eine zügige, häufig sogar programmierte Extubation möglich (Wilhelm et al. 2003). Tipps et al. sammelten mit Remifentanil zur Analgosedierung an neurochirurgischen Patienten nach intrakranieller Blutung und Schädel-Hirn-Trauma gute Erfahrungen. Neben einer raschen neurologischen Beurteilbarkeit, waren auch invasive Prozeduren ohne kritische Veränderungen der Hämodynamik oder des ICP und CPP möglich (Tipps et al. 2000). Anel et al. stellten eine gute Eignung von Remifentanil zur Langzeitanalgesie für Brandverletzte auf einer Intensivstation fest. Obwohl sich bei diesen Patienten eine ausgeprägte Tachyphylaxie entwickelt hatte, waren kurzdauernde schmerzhaftere Verbandswechsel bei beatmeten und spontanatmenden Patienten problemlos möglich (Anel et al. 2000).

Die Kombination von Propofol und Remifentanil zur Analgosedierung erscheint sinnvoll, da ihre pharmakodynamische Interaktion additiv bzw. synergistisch ist (Fechner et al. 2003, Mertens et al. 2003).

### 3.3.2 Propofol

Propofol – 2,6 – diisopropylphenol besitzt überwiegend telencephale Wirkung. Es supprimiert die kortikale Aktivität, ohne tiefere Hirnanteile wesentlich zu beeinflussen, womit ihm die analgetische Komponente fehlt. Für chirurgische Eingriffe muss es daher mit Opioiden kombiniert werden. Die Wirkung wird über eine Bindung am  $GABA_A$ -Rezeptor vermittelt, sie ist allerdings geringer als die von Benzodiazepinen oder Barbituraten und es wird bezweifelt, ob es sich um den alleinigen Wirkungsmechanismus handelt (Thiel und Roewer 2004a).

Am kardiovaskulären System wird eine deutliche Abnahme von systolischem und diastolischem Blutdruck beschrieben, basierend auf einem Kontraktilitätsverlust und peripherer Vasodilatation. Die Abnahme des MAD und des Herzzeitvolumens ist bei gleichzeitiger Gabe eines Opioids stärker ausgeprägt. Das Verhalten der Herzfrequenz ist unter Propofol

nicht vorhersehbar. Bei herz- und kreislaufgesunden Patienten wird aufgrund der Abnahme des MAD die Herzfrequenz kompensatorisch erhöht. Neben einem Anstieg der Herzfrequenz können jedoch auch z.B. bei geriatrischen Patienten ausgeprägte Bradykardien auftreten (Sonntag 1995).

In jüngerer Zeit mehrten sich Hinweise auf teilweise dramatische und potenziell letale Nebenwirkungen einer kontinuierlichen, länger dauernden ( $> 48$  h) hoch dosierten Propofolinfusion ( $> 5$  mg/kg/h). Dieses Propofol-Infusionssyndrom geht mit progredientem Herzversagen, Rhabdomyolyse, schwerer metabolischer Azidose und akutem Nierenversagen einher. Es sind vornehmlich schwer erkrankte Kinder betroffen. Als Ursache für die Entstehung dieses Propofol-Infusionssyndroms wird eine komplexe Störung der mitochondrialen Atmungskette angenommen (Motsch und Roggenbach 2004).

Die zerebrale Pharmakodynamik ist durch Abnahme der zerebralen metabolischen Umsatzrate ( $CMRO_2$ ), des zerebralen Blutflusses (CBF) und des ICP gekennzeichnet. Die zerebrale Autoregulation und die  $CO_2$ -Reagibilität bleiben erhalten. In tierexperimentellen Arbeiten wurde gezeigt, dass Propofol vor und während fokaler zerebraler Ischämien den histologischen Schaden und das neurologische Defizit reduziert (Jantzen 2000).

Die Tiefe einer Sedierung mit Propofol ist dosisabhängig. Zwischen der Propofol-Plasmakonzentration und dem Grad der Sedierung besteht bei kontinuierlicher Gabe im steady state eine lineare Beziehung. Eine Propofol-Plasmakonzentration zwischen 0,25 bis 2,0  $\mu$ g/ml entspricht einer Tiefe der Sedierung nach Ramsay-Score 2 – 5 (McKeage und Perry 2003).

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Propofol können durch ein offenes Dreikompartiment-Modell beschrieben werden.

### 3.3.3 Remifentanyl

Remifentanyl gehört wie Fentanyl, Alfentanyl und Sufentanyl zur Gruppe der 4-Anilinopiperidin-Opioide. Remifentanyl ist ein reiner  $\mu$ -Rezeptor-Agonist und in seiner analgetischen Potenz mit Fentanyl vergleichbar. Die analgetische Hauptwirkung wird vornehmlich über den  $\mu_1$ -Rezeptor vermittelt, über den  $\mu_2$ -Rezeptor wird Atemdepression und Euphorie vermittelt. Die analgetischen Effekte entstehen entsprechend dem topographischen Verteilungsmuster des Rezeptortyps auf supraspinal-subkortikaler Ebene, auf spinaler Ebene und in geringem Maße auch im Bereich der peripheren Nervenendigungen. Die Erregung von  $\kappa$ -Rezeptoren führt zu geringer spinaler und supraspinaler Analgesie und als

Nebeneffekt bei hoher Rezeptordichte im Kortex zu stärkerer Sedierung (Thiel und Roewer 2004b). Am kardiovaskulären System sind drei verschiedene Effekte bekannt:

1. zentrale Sympathikusinhibition und Vagusstimulation (niedrige Dosis)
2. Sympathikusstimulation (hohe Dosis)
3. direkt negativ inotrope Wirkung

Bradykardie und blutdrucksenkende Wirkung sind mit anderen  $\mu$ -Rezeptor-Agonisten qualitativ vergleichbar, bei Remifentanil allerdings etwas ausgeprägter zu beobachten. Sie treten vor allem bei Bolusinjektionen und bei älteren Patienten sowie in Phasen geringer Stimulation auf (Larsen 1999). Bei kontinuierlicher Applikation in niedriger Dosierung sind Bradykardie und Abfall des MAD kaum zu erwarten.

Die Wirkungen der Opioide auf Hirndurchblutung (CBF) und ICP fallen, solange eine Hyperkapnie vermieden wird, kaum ins Gewicht. In höherer Konzentration führt sie allerdings zu einer Reduktion der CMRO<sub>2</sub> und konsekutiv des CBF, die jedoch im Vergleich zu Hypnotika deutlich geringer ausfällt. Bei Normokapnie bleiben die CBF-Regulationsmechanismen unter Opioiden erhalten (Thiel und Roewer 2004b).

Die Pharmakokinetik von Remifentanil kann sowohl mit einem Zwei- als auch mit einem Drei-Kompartiment-Modell zufrieden stellend beschrieben werden.

### **3.3.4 Elimination der Sedativa**

Remifentanil ist das Opioid mit dem schnellsten Wirkungseintritt und der kürzesten Wirkungsdauer. Die schnelle Inaktivierung im Blut und Gewebe durch unspezifische Esterasen führt zu hoher Clearance, was eine gute Steuerbarkeit ohne Kumulationseffekte nach sich zieht. Die kontextsensitive Halbwertszeit ist mit 3-4 min sehr kurz und unabhängig von der Infusionsdauer (Thiel und Roewer 2004b). Remifentanil wird unabhängig von der jeweiligen Leber- und Nierenfunktion metabolisiert. Der Hauptmetabolit Remifentanilsäure ist am  $\mu$ -Rezeptor nahezu unwirksam, wird aber renal eliminiert und kann bei Niereninsuffizienz kumulieren. Allerdings wird bei Patienten mit schwerwiegenden Nierenfunktionsstörungen in einem Anwendungszeitraum bis zu 72 h nicht mit klinisch relevanten Problemen gerechnet (Wilhelm et al. 2003).

Propofol wird nahezu vollständig in der Leber durch Glukuronidierung und Sulfatierung in inaktive Metabolite abgebaut und renal eliminiert. Nur 0,3 % werden unverändert elimi-

niert. Darüber hinaus wird ein extrahepatischer Metabolismus postuliert, da die Gesamtkörperclearance den Leberfluss pro Zeiteinheit überschreitet (Reinhold et al. 1998).

Die pharmakokinetischen Parameter von Propofol sind, wie in der folgenden Tabelle 2 ersichtlich, von der Dauer und der Dosis der kontinuierlichen Applikation abhängig. Das Verteilungsvolumen ( $V_{ss}$ ) nimmt mit der Dauer der Infusion zu, die Gesamtkörperclearance (CL) verändert sich jedoch kaum. Die recht lange terminale Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2\gamma}$ ) ist bei klinisch üblichen Dosierungen von geringer klinischer Relevanz.

Tab. 2: Pharmakokinetische Parameter von Propofol (Fulton und Sorkin 1995)

Zeitraum der Sedierung	Dosis	$V_{ss}$	CL	$t_{1/2\alpha}$	$t_{1/2\beta}$	$t_{1/2\gamma}$
$\leq 9$ h	3-9 mg/kg/h	1,8-5,3	91-156	2,8-9,5	30-37	2,4-44,7
$\geq 72$ h	2,6-3 mg/kg/h	25,5	94,2-126,6	1,8	70,9	23,5-31,3

$V_{ss}$  = Verteilungsvolumen im steady state (l/kg), CL = Gesamtkörperclearance (l/h),  $t_{1/2\alpha}$  = Verteilungshalbwertszeit (min),  $t_{1/2\beta}$  = Verteilungs- und Rückverteilungsphase (min),  $t_{1/2\gamma}$  = terminale Eliminationshalbwertszeit (h)

Bei geriatrischen Patienten ist das Verteilungsvolumen und die Gesamtkörper-Clearance von Propofol verringert. Das reduzierte Verteilungsvolumen erklärt sich aus einem geringeren Herzzeitvolumen, welches zu einer geringeren Gewebepfusion in Relation zum Körpergewicht führt.

Bei adipösen Patienten ist das Verteilungsvolumen im Vergleich zu schlanken Patienten erhöht, die Gesamtkörperclearance jedoch niedriger. Hieraus resultiert vor allem nach Langzeitsedierung eine Akkumulation von Propofol im Fettgewebe. Nach Beendigung der kontinuierlichen Zufuhr ist die Propofol-Plasmakonzentration bei adipösen Patienten mehr von der metabolischen Clearance und weniger von der Rückverteilung abhängig.

Die pharmakokinetischen Parameter von Patienten mit chronischer Nieren- oder Leberinsuffizienz, welche eine Propofolanästhesie erhalten, unterscheiden sich nicht signifikant von solchen mit physiologischer Organfunktion. Die Effekte der Langzeitsedierung auf die pharmakokinetischen Parameter sind in dieser Patientengruppe aber noch nicht evaluiert (McKeage und Perry 2003). Bei physiologischer Leber- und Nierenfunktion beträgt die

kontextsensitive Halbwertszeit von Propofol bei einer Infusionsdauer unter 8 h bis zu 40 min (Hughes et al. 1992).

### **3.3.5 Durchführung der klinischen Untersuchung**

Die klinische Untersuchung erfolgte standardisiert in einem Beobachtungszeitraum von 30 min nach Beendigung der Sedierung. Die Untersuchung wurde begonnen, wenn eine der folgenden Bedingungen erfüllt war:

- Patient öffnet spontan die Augen
- Patient macht spontan gezielte oder ungezielte Bewegungen mit dem Kopf, dem Rumpf oder den Extremitäten
- Patient zeigt spontan Beuge- oder Strecksynergismen
- Unabhängig von den o.g. Kriterien wurde die klinische Untersuchung spätestens nach 30 min wie im Folgenden beschrieben durchgeführt.

Der Patienten wurde mit seinem Namen angesprochen. Danach wurde aufeinanderfolgend geprüft, ob er bei verbalen oder nonverbalen Aufforderungen (Hände drücken) oder bei leichter Stimulation (Hände drücken, Arm drücken, geführte Armbewegungen) die Augen öffnet. Anschließend wurde aufeinanderfolgend geprüft, ob er bei verbalen oder nonverbalen Aufforderungen (Hände drücken) kooperativ ist oder bei leichter Stimulation gezielt oder ungezielt reagiert. Erfolgte keine Reaktion, wurde geprüft, ob der Patient auf starke Stimulation (Reiben auf dem Sternum, Druck auf die Trigeminusaustrittspunkte, Druck auf die Fingernägel oder Kneifen der medialen proximalen Extremität) gezielt oder ungezielt reagiert. Anhand des Untersuchungsergebnisses erhielt der Patient den entsprechenden Ramsay-Score:

#### **Ramsay 1:**

Der Patient öffnet spontan die Augen und ist unruhig und agitiert.

#### **Ramsay 2:**

Der Patient öffnet spontan die Augen und kommt verbalen Aufforderungen nach oder hält bei Aphasie den Blickkontakt zum Untersucher und kommt nonverbalen Aufforderungen, wie z.B. dem Drücken der Hand, nach.



**Ramsay 3:**

Der Patient zeigt indirekte Hinweise für Erwachen durch spontane gezielte oder ungezielte Bewegungen des Kopfes, des Rumpfes oder der Extremitäten. Er befolgt verbale bzw. bei Aphasie nonverbale Aufforderungen, wie z.B. das Drücken der Hand. Er öffnet auf Aufforderung die Augen.

**Ramsay 4:**

Der Patient zeigt indirekte Hinweise für das Erwachen (s.o.). Auf leichte Stimulation reagiert er gezielt. Bei leichter Stimulation öffnet er kurz die Augen.

**Ramsay 5:**

Der Patient zeigt indirekte Hinweise für das Erwachen (s.o.). Auf starke Stimulation reagiert der Patient schwach gezielt oder ungezielt. Er öffnet die Augen nicht.

**Ramsay 6:**

Keine indirekten Hinweise für Erwachen. Keine gezielte oder ungezielte Reaktion auf starke Stimulation. Spontane oder bei Stimulation auftretende Beuge- oder Strecksynergismen.

Tab. 3: Ramsay-Score

<b>Ramsay-Score</b>	
Patient agitiert und ängstlich	1
Patient ruhig, kooperativ, müde	2
Patient schläfrig, aber Reaktion auf Aufforderung	3
Patient schläfrig, reagiert rasch auf leichte Stimulation	4
Patient schläfrig, reagiert schwach auf starke Stimulation	5
Tiefes Koma, keine Reaktion auf Stimuli	6

Parallel hierzu wurde die GCSC erhoben (Tab. 4). Die Vergabe der Punkte für die Merkmale “Augen öffnen“, “Reaktion auf pflegerische Maßnahmen“ und “Husten“ konnte aus dem oben aufgeführten Untersuchungsgang abgeleitet werden.

Tab. 4 : Glasgow-Coma-Skale modifiziert nach Cook und Palma (GCSC)

<b>Glasgow-Coma-Scale modifiziert nach Cook und Palma</b>	
<b>Merkmal</b>	<b>Punkte</b>
<b>Augen öffnen</b>	
spontan	4
auf Ansprache	3
auf Schmerzreiz	2
keine Reaktion	1
<b>Reaktion auf pflegerische Maßnahmen</b>	
befolgt Aufforderung	5
gezielte Abwehrbewegung	4
Beugesynergismen	3
Strecksynergismen	2
keine	1
<b>Husten</b>	
spontan kräftig	4
spontan schwach	3
bei Absaugung	2
kein	1
<b>Atmung</b>	
befolgt Aufforderung	5
spontan, intubiert	4
spontan, triggert Respirator	3
Atmung gegen den Respirator	2
keine Atemanstrengung	1
Maximalpunktzahl	18

Hustete ein Patient nicht spontan, wurde mit einem endotracheal eingeführten Absaugkatheter der Hustenreflex geprüft.

Für das Merkmal “Atmung“ wurden 2 Punkte (Atmung gegen den Respirator) bei unruhigen und/oder stark hustenden Patienten vergeben, wenn es bei druckkontrollierter Beatmung (PCV) zu einer Verringerung des Atemminutenvolumens (AMV) um mindestens 15 % oder zu einer Steigerung von über 50 % im Vergleich zum AMV unter Sedierung kam. Bei spontanem, ruhigem Triggern des Respirators und Anstieg des AMV bis zu 50 % wurden 3 Punkte vergeben.

### **3.3.6 Monitoring von MAD, ICP und CPP**

Bei der operativen Versorgung erhielten die Patienten ggf. nach Indikation durch den Neurochirurgen zur Messung des intrakraniellen Druckes eine Hirndrucksonde. Es wurde entweder eine externe Liquordrainage mit der Möglichkeit der Hirndruckmessung (Integra Neuro Sciences<sup>TM</sup>) oder eine intraparenchymatöse Hirndrucksonde (Spiegelberg<sup>®</sup>) eingelegt.

Zur Errechnung des CPP erfolgte der Nullabgleich der invasiven arteriellen Blutdruckmessung und der Hirndrucksonde auf das Niveau des äußeren Gehörganges. Systolischer und diastolischer arterieller Druck, sowie der intrakranielle Druck (ICP) wurden kontinuierlich in Kurvenform und als Zahlenwert am Monitor (Marquette Hellige Solar 8000<sup>®</sup>) dargestellt. MAD und CPP wurden errechnet und kontinuierlich als Zahlenwert angezeigt.

## **3.4 Statistik**

Die erhobenen Daten aus dem Studienprotokoll wurden in Excel 97 (Fa. Microsoft) gespeichert. Die Berechnungen erfolgten mit dem unter Excel arbeitenden Programm WinSTAT<sup>®</sup> (R. Fitch Software). Die Daten wurden als Median mit der 25. und 75. Perzentile dargestellt.

Die Prüfungen von Differenzen auf Signifikanz innerhalb einer Gruppe erfolgte mit dem t-Test für verbundene Stichproben, zur Prüfung der Differenzen auf Signifikanz zwischen den beiden Gruppen wurde der U-Test nach Mann-Whitney durchgeführt.

Zum Vergleich unterschiedlicher Häufigkeiten eines Merkmals zwischen den beiden Gruppen wurde zur Prüfung auf Signifikanz die  $X^2$  – Vierfeldertafel bzw. die Kreuztabelle angewendet. Als signifikant wurde ein  $p < 0,05$  betrachtet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patienten

Im Zeitraum von April 2001 bis April 2004 wurden auf der anästhesiologischen Intensivstation 199 Patienten mit Schlaganfall (AIS, ICB und SAB) behandelt. Hiervon konnten 41 Patienten (20,6 %) in die Studie aufgenommen werden. Gründe für einen Nichteinschluss in die Studie waren:

- Patienten mit infauster Prognose (z.B. ausgedehnte Hirnmassenblutung mit Einbruch in das Ventrikelsystem oder Thrombose der A. basilaris mit Infarkt des Hirnstammes), da bei diesen tief komatösen Patienten eine Verbesserung der Vigilanz nach Aussetzen der Sedierung nicht zu erwarten war.
- Häufig wurden Patienten unmittelbar postoperativ oder nach wenigen Stunden Nachbeatmung extubiert und standen für Aufwachversuche nicht mehr zur Verfügung.
- Für die Durchführung von Aufwachversuchen stand nur ein Untersucher zur Verfügung.

Die epidemiologischen Daten der Patienten gibt die Tabelle 5 wieder. Das weibliche Geschlecht war mit 63,41 % vertreten: in der Placebo-Gruppe mit 65 % und in der Verum-Gruppe mit 61,9 %. Ein Patient wurde aus der Klinik für Neurologie nach AIS und erfolgloser Lysetherapie mit einer ICB als Komplikation übernommen. Alle anderen Patienten wurden durch den Rettungsdienst zugewiesen.

Bei 36 Patienten (90 %) hat der erstversorgende Notarzt eine Glasgow-Coma-Skale (GCS) erhoben. Der Unterschied im GCS-Wert der beiden Gruppen war nicht signifikant. Tabelle 6 gibt den neurologischen Erstbefund wieder.

Tab. 5: Epidemiologische Daten

	<b>Alle Patienten n = 41</b>	<b>Placebo-Gruppe n = 20</b>	<b>Verum-Gruppe n = 21</b>	<b>P</b>
Geschlecht				n.s.
m	n = 15	n = 7	n = 8	
w	n = 26	n = 13	n = 13	
Patientenalter (Jahre)	62 (52/69)	66 (54/72)	61 (50/66)	
Patientengröße (cm)	170 (165/175)	170 (165/175)	170 (160/178)	
Patientengewicht (kg)	80 (60/90)	75 (60/89)	80 (65/90)	

Patientenalter,- gröÙe,- gewicht: Median (25. und 75. Perzentile), Placebo-Gruppe (Propofol-NaCL 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl)

In Tabelle 7 ist der Status der Patienten zum Aufnahmezeitpunkt auf die Intensivstation dargestellt. 31 Patienten (75,6 %) wurden nach abgeschlossener Primärdiagnostik oder postoperativ intubiert und beatmet auf die Intensivstation aufgenommen, dabei 13 Patienten der Placebo-Gruppe (65 %) und 18 in der Verum-Gruppe (85,7 %). Zehn Patienten (24,4 %) waren präoperativ bewusstseinsgetröbt aber suffizient spontanatmend: sieben Patienten der Placebo-Gruppe (35 %) und drei der Verum-Gruppe (14,3 %).

Tab. 6: Glasgow-Coma-Skale bei ersteintreffendem Notarzt

	<b>Alle Patienten n = 36</b>	<b>Placebo-Gruppe n = 19</b>	<b>Verum-Gruppe n = 17</b>	<b>P</b>
Glasgow-Coma-Skale	8 (6/12)	11 (6/12)	8 (5,5/10,5)	n.s.

Score-Wert: Median (25. und 75. Perzentile), Placebo-Gruppe (Propofol- NaCL 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl)

Tab. 7: Status der Patienten zum Aufnahmezeitpunkt

	<b>Alle Patienten n = 41</b>	<b>Placebo-Gruppe n = 20</b>	<b>Verum-Gruppe n = 21</b>
beatmet	31	13	18
bewusstseinsgetr�bt spontanatmend	10	7	3

Placebo-Gruppe (Propofol-NaCL 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl)

Tab. 8: Apache II Score

	<b>Alle Patienten n = 41</b>	<b>Placebo-Gruppe n = 20</b>	<b>Verum-Gruppe n = 21</b>	<b>P</b>
Apache II Score	23 (21/26)	24 (21,25/28,25)	23 (20,5/26)	n. s.

Apache II Score Werte : Median (25. und 75. Perzentile), mit GCS nach Cook und Palma. Placebo-Gruppe (Propofol-NaCL 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl)

Zustand und Prognose der Patienten bei Aufnahme gibt der Apache II Score wieder. Es bestand kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen hinsichtlich ihres Apache II Score Wertes (Tab. 8).

In Tabelle 9 ist die Art des Schlaganfalles (AIS, ICB und SAB) dargestellt, welcher zum Einschluss in die Studie führte. Eine Einteilung in primär und sekundär konnte nicht durchgehend vorgenommen werden, da sich vor allem ICB und SAB gleichzeitig ereignen können. Sekundäre Ereignisse wurden nur berücksichtigt, wenn sie sich innerhalb des Beobachtungszeitraumes bis zum 2. AWW ereignet haben.

Von den vier Patienten der Placebo-Gruppe mit AIS (20 %) hatte einer primär und einer sekundär eine ICB. 13 Patienten der Placebo-Gruppe hatten eine ICB (65 %). Hiervon wiesen zwei gleichzeitig auch eine SAB und einer sekundär einen AIS im Stromgebiet der Art. cerebri media links nach Clipping eines Aneurysmas auf, sowie einer primär einen AIS. Von den sechs Patienten der Placebo-Gruppe mit SAB (30 %) hatten zwei Patienten gleichzeitig eine ICB.

Tab. 9: Art des Schlaganfalles (AIS, ICB oder SAB), der zum Studieneinschluss führte

	<b>Alle Patienten n = 41</b>		<b>Placebo-Gruppe n = 20</b>		<b>Verum-Gruppe n = 21</b>	
AIS	7		4		3	
	ICB = 2	SAB = 1	ICB* <sup>#</sup> = 2	SAB = 0	ICB* = 1	SAB <sup>#</sup> = 1
ICB	28		13		15	
	AIS = 2	SAB = 5	AIS* <sup>#</sup> = 2	SAB <sup>°</sup> = 2	AIS <sup>#</sup> = 1	SAB <sup>°</sup> = 3
SAB	14		6		8	
	AIS = 1	ICB = 5	AIS = 0	ICB <sup>°</sup> = 2	AIS* = 1	ICB <sup>°</sup> = 3

AIS = acute ischemic Stroke; ICB = intrazerebrale Blutung; SAB = subarachnoidale Blutung, Placebo-Gruppe (Propofol-NaCL 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl),  
<sup>#</sup> = primär, \* = sekundär, <sup>°</sup> = gleichzeitig

In der Verum-Gruppe hatten drei Patienten einen AIS (14,28 %), hiervon einer primär eine SAB und einer sekundär eine ICB nach erfolgloser Lysetherapie. Von den 15 Patienten der Verum-Gruppe mit einer ICB (71,42 %) hatten einer primär einen AIS (erfolglose Lysetherapie) und drei Patienten gleichzeitig eine SAB. Acht Patienten der Verum-Gruppe wiesen eine SAB (38,09 %) auf, hiervon drei gleichzeitig eine ICB und einer sekundär nach Clipping eines Aneurysmas einen AIS im Stromgebiet Art. cerebri media rechts.

16 Patienten (80 %) der Placebo-Gruppe erhielten eine operative Therapie: acht Patienten (40 %) in Form einer osteoklastischen/osteoplastischen Trepanation des Schädels, bei sechs Patienten (30 %) wurde ein Aneurysma geklippt und 15 Patienten erhielten eine invasive ICP-Messung.

Alle Patienten der Verum-Gruppe erhielten eine operative Therapie: 17 Patienten (80,95 %) in Form einer osteoklastischen/osteoplastischen Trepanation des Schädels, bei acht Patienten (38,09 %) wurde ein Aneurysma geklippt und 16 Patienten (76,19 %) erhielten eine invasive ICP-Messung (Tab. 10).

Tab. 10: Neurochirurgische Versorgung

	<b>Alle Patienten n = 41</b>	<b>Placebo-Gruppe n = 20</b>	<b>Verum-Gruppe n = 21</b>
Osteoklastische/Osteoplastische Trepanation	25	8	17
Clipping Aneurysma	14	6	8
Externe Liquordrainage	27	13	14
Parenchymsonde	4	2	2

Placebo-Gruppe (Propofol-NaCL 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl)

Alle Patienten wurden unter Berücksichtigung der Entwöhnungsphase vom Respirator im Mittel neun Tage beatmet: Patienten der Placebo-Gruppe acht Tage und Patienten der Verum-Gruppe 11 Tage. Die Differenz der Beatmungsdauer war nicht signifikant (Tab. 11).



Tab. 11: Beatmungstage mit Entwöhnung vom Respirator

	<b>Alle Patienten n = 41</b>	<b>Placebo-Gruppe n = 20</b>	<b>Verum-Gruppe n = 21</b>	<b>P</b>
Beatmungsdauer in Tagen	9 (5,5/14)	8 (5,25/12,5)	11 (6/15,5)	n.s.

Beatmungsdauer in Tagen : Median (25. und 75. Perzentile). Placebo-Gruppe (Propofol-NaCL 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl)

34 Patienten (82,92 %) wurden tracheotomiert, davon 16 Patienten der Placebo-Gruppe (80 %) im Mittel am vierten postoperativen Tag und 18 Patienten der Verum-Gruppe (85,71 %) im Mittel 5,5 Tage postoperativ. Es bestand ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen hinsichtlich der Beatmungsdauer in Tagen bis zur Durchführung der Tracheotomie. Die Tracheotomie erfolgte translaryngeal nach Fantoni (Fantoni und Ripamonti 1997). In jeder Gruppe fand sich ein Patient, welcher eine chirurgische Tracheotomie in der HNO-Klinik erhalten hat (Tab. 12).

Tab. 12: Anzahl der Patienten mit Tracheotomie

	<b>Alle Patienten n = 41</b>	<b>Placebo-Gruppe n = 20</b>	<b>Verum-Gruppe n = 21</b>	<b>P</b>
Tracheotomie	34	16	18	
nach Tagen	5 (4/6)	4 (2,25/5)	5,5 (5/7)	< 0,05

Anzahl der Tracheotomien. Vorgenommen nach X Tagen Beatmung: Median (25. und 75. Perzentile). Placebo-Gruppe (Propofol-NaCL 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl)

Nach Aussetzen der Sedierung stieg das Atemminutenvolumen (AMV) bis zur klinischen Untersuchung in beiden Gruppen an. Die Differenz im Anstieg des AMV war in der Verum-Gruppe signifikant größer als in der Placebo-Gruppe (Tab. 13).

Alle Patienten lagen im Mittel 19 Tage auf der Intensivstation: Patienten der Placebo-Gruppe 14 Tage, Patienten der Verum-Gruppe 21 Tage. Die Differenz der Liegedauer war nicht signifikant (Tab. 14).

Die Mortalität aller Patienten während des Aufenthaltes auf der Intensivstation betrug 14,63 %: in der Placebo-Gruppe 20 % und in der Verum-Gruppe 9,52 % (Tab. 15).

Tab. 13: Anstieg des Atemminutenvolumens bis zur klinischen Untersuchung (l/min)

	<b>Placebo-Gruppe n = 40</b>	<b>Verum-Gruppe n = 42</b>	<b>P</b>
sediert	7,2 (6,17/8,37)	8,2 (7,3/9,42)	n.u.
klinische Untersuchung	8,45 (6,75/10,5)	10,95 (9,27/13,35)	n.u.
$\Delta$	0,55 (-0,1/3,27)	2,35 (0,4/4,5)	< 0,05

Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl). Klinische Untersuchung in der Placebo-Gruppe nach 30 (20/30) min, in der Verum-Gruppe nach 20 (15/25) min.  $\Delta$  = AMV klinische Untersuchung – AMV sediert. n.u.: nicht untersucht. AMV: (l/min)

Tab. 14: Liegedauer der Patienten auf der Intensivstation in Tagen

	<b>Alle Patienten n = 41</b>	<b>Placebo-Gruppe n = 20</b>	<b>Verum-Gruppe n = 21</b>	<b>P</b>
Liegedauer	19 (11/25)	14,5 (7,5/24,75)	21 (15/27,5)	n.s.

Liegedauer in Tagen : Median (25. und 75. Perzentile). Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl)

Tab. 15: Mortalität

	<b>Alle Patienten n = 41</b>	<b>Placebo-Gruppe n = 20</b>	<b>Verum-Gruppe n = 21</b>
Auf der ITS verstorben	6	4	2
Mortalität in %	14,63	20	9,52

Placebo-Gruppe (Propofol-NaCL 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl)

Nach Abschluss der intensivtherapeutischen Maßnahmen wurden 26 Patienten (75,28 %) zur Rehabilitation in eine neurologische Fachklinik verlegt, und zwar 12 Patienten der Placebo-Gruppe (75 %) und 14 Patienten der Verum-Gruppe (73,68 %). Bei vier Patienten (15,38 %) erfolgte die Verlegung auf die neurologische bzw. neurochirurgische Normalstation im Hause, je Gruppe zwei Patienten (12,5 bzw. 10,52 %).

Tab. 16: Verlegung der Patienten

	<b>Alle Patienten n = 35</b>	<b>Placebo-Gruppe n = 16</b>	<b>Verum-Gruppe n = 19</b>
Rehaklinik	26	12	14
Normalstation	4	2	2
Andere	5	2	3

Placebo-Gruppe (Propofol-NaCL 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl)

Bei fünf Patienten (14,28 %) erfolgte keine Verlegung zur Rehabilitation in eine andere Klinik. Je Gruppe wurde ein Patient zur interventionellen neuroradiologischen Therapie (Coiling eines Aneurysmas) und je Gruppe ein Patient heimatnah auf die Intensivstation

verlegt. Ein Patient der Verum-Gruppe wurde zur operativen Versorgung einer Endokarditis verlegt (Tab. 16).

## 4.2 Medikamentöse Therapie

### 4.2.1 Sedierung

Zur Sedierung erhielten die Patienten der Placebo-Gruppe im Mittel 2,86 mg/kg/h Propofol, die Patienten der Verum-Gruppe im Mittel 2,50 mg/kg/h. Die Differenz der Dosierungen zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant. Auch die Differenzen innerhalb einer Gruppe zwischen AWV 1 und AWV 2 war in beiden Gruppen nicht signifikant.

Tab. 17: Medikamente zur Sedierung

	<b>Placebo-Gruppe n = 20</b>	<b>Verum-Gruppe n = 21</b>	
	Propofol	Propofol	Remifentanyl
AWV 1	* 2,58 <sup>#</sup> (1,89/4,0)	2,50 <sup>#</sup> (1,27/3,44)	0,11 (0,09/0,23)
AWV 2	* 2,89 <sup>#</sup> (2,29/4,21)	2,50 <sup>#</sup> (1,27/3,77)	0,11 (0,09/0,23)
AWV 1+2	2,86 <sup>#</sup> (2,05/4,0)	2,50 <sup>#</sup> (1,41/3,55)	0,11 (0,09/0,23)

Placebo-Gruppe (Propofol-NaCL 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl). Dosierung von Propofol in mg/kg/h: Median, (25. und 75. Perzentile). Dosierung von Remifentanyl in µg/kg/min: Median (25. und 75. Perzentile). Vergleich der Propofoldosierung innerhalb der Placebo-Gruppe: \* p = n.s. Vergleich der Propofoldosierung zwischen Placebo- und Verum-Gruppe: # p = n.s.

Die Patienten der Verum-Gruppe erhielten zur Analgosedierung im Mittel 0,11 µg/kg/min Remifentanyl (Tab. 17).

Die Clearance (CL) für Remifentanyl beträgt 30 – 40 ml/min/kg (Wilhelm et al. 2003). Mit einer angenommenen Clearance von 30 ml/min/kg ergibt sich nach der Formel:

$$(2) \quad IR_{ss} = CL \cdot C_{ss} \quad \left[ \frac{\mu g}{kg \cdot min} \right] \text{ bzw. } \left[ \frac{mg}{kg \cdot h} \right]$$

für Remifentanyl nach Umrechnung der Einheiten eine Plasmakonzentration im steady-state ( $C_{ss}$ ) für die Patienten der Verumgruppe von 3,66 ng/ml, wobei  $IR_{ss}$  die resultierende Infusionsrate darstellt (Tab. 18).

Zur Ermittlung der Propofol-Plasmakonzentration im steady state kann in analoger Weise wie bei Remifentanyl vorgegangen werden. Hierzu können die pharmakokinetischen Parameter von Marsh et al. verwendet werden, welche zur computergesteuerten Applikation von Propofol im Diprifusor<sup>TM</sup> TCI-Modul implementiert wurden (Marsh et al. 1991). McMurray et al. stellten für die Sedierung erwachsener Intensivpatienten mit dem Diprifusor<sup>TM</sup> TCI-Modul eine akzeptable Vorhersagegenauigkeit der Propofol-Plasmaspiegel fest. (McMurray et al. 2004). Mit der in diesem TCI-Modul verwendeten Clearance von 27 ml/min/kg wurden nach Umrechnung der Einheiten folgende Propofol-Plasmakonzentrationen im steady-state ermittelt (Tab. 18).

Tab. 18: Plasmakonzentrationen von Propofol und Remifentanyl im steady-state

	<b>Placebo-Gruppe n = 40</b>	<b>Verum - Gruppe n = 42</b>	
	Propofol	Propofol	Remifentanyl
$C_{ss}$	1,75	1,53	3,66

Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl).  
 $C_{ss}$  = Plasmakonzentration im steady state.  $C_{ss}$ –Propofol in µg/ml.  $C_{ss}$ –Remifentanyl in ng/ml

#### 4.2.2 Katecholamine

Zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden CPP erhielten zehn Patienten (50 %) in der Placebo-Gruppe bis zum ersten AWV im Mittel 0,09 µg/kg/min Noradrenalin, in der Verum-Gruppe 15 Patienten (71,42 %) im Mittel 0,13 µg/kg/min. Die Differenz in der Dosierung war nicht signifikant.

Bis zum zweiten AWV erhielten acht Patienten (40 %) in der Placebo-Gruppe im Mittel 0,1 µg/kg/min Noradrenalin, in der Verum-Gruppe 16 Patienten (76,19 %) im Mittel 0,13 µg/kg/min. Die Differenz in der Dosierung war nicht signifikant. Auch die Differenz innerhalb einer Gruppe zwischen AWV 1 und AWV 2 war in der Dosierung nicht signifikant. Ein signifikanter Unterschied bestand hinsichtlich der Häufigkeit der kontinuierlichen Applikation von Noradrenalin (Tab. 19a und b).

Tab. 19a: Dosierung von Noradrenalin zur kontinuierlichen Applikation

		Placebo-Gruppe n = 20	Verum-Gruppe n = 21	P
Noradrenalin	AWV 1	* 0,09 <sup>#</sup> (0,05/0,11)	0,13 <sup>#</sup> (0,08/0,21)	n.s.
	AWV 2	* 0,1 <sup>#</sup> (0,04/0,15)	0,13 <sup>#</sup> (0,05/0,19)	n.s.
	AWV 1+2	0,09 <sup>#</sup> (0,04/0,14)	0,13 <sup>#</sup> (0,08/0,2)	n.s.

Placebo-Gruppe (Propofol-NaCL 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl). Dosierung von Noradrenalin in µg/kg/min: Median (25. und 75. Perzentile). Vergleich der Noradrenalin-dosierung innerhalb der Placebo-Gruppe \* = n.s. Vergleich der Noradrenalin-dosierung zwischen den Gruppen # = n.s.

Tab. 19b: Häufigkeit der kontinuierlichen Applikation von Noradrenalin

		<b>Placebo-Gruppe</b> <b>n = 20</b>	<b>Verum-Gruppe</b> <b>n = 21</b>	<b>P</b>
Noradrenalin	AWV 1	n = 10	n = 15	n.s.
	AWV 2	n = 8	n = 16	< 0,05
	AWV 1+2	n = 18	n = 31	< 0,05

Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl)

In der Placebo-Gruppe hatte nur ein Patient zum zweiten AWV 6 µg/kg/min Dobutamin erhalten. Vier Patienten der Verum-Gruppe (19,04 %) erhielten in beiden AWV im Mittel 6,25 µg/kg/min Dobutamin (Tab. 20).

Tab. 20: Kontinuierliche Applikation von Dobutamin

		<b>Placebo-Gruppe</b> <b>n = 20</b>	<b>Verum-Gruppe</b> <b>n = 21</b>	<b>P</b>
Dobutamin	AWV 1 n = 0		AWV 1 n = 4 6,0 (3,25/9,5)	n.u.
	AWV 2 n = 1	6,0	AWV 2 n = 4 6,25 (4,12/9,5)	
	AWV 1+2 n = 1	6,0	AWV 1+2 n = 8 6,25 (4,0/9,5)	

Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl)  
Dobutamin in µg/kg/min

### 4.2.3 Antihypertensive Therapie

Die antihypertensive Therapie ist in Tabelle 21a und b dargestellt. In der Placebo-Gruppe erhielten acht Patienten (40 %) eine  $\alpha$ -Blockade mit Urapidil, drei Patienten (15 %) eine  $\beta$ -Blockade mit Metoprolol und vier Patienten (20 %) den  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten Clonidin.

In der Verum-Gruppe erhielten drei Patienten (14,28 %) eine  $\alpha$ -Blockade mit Urapidil, fünf Patienten (23,8 %) eine  $\beta$ -Blockade mit Metoprolol und ein Patient (4,76 %) den  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten Clonidin.

Auch unter Berücksichtigung einer Zwei- oder Dreifachkombination unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit der applizierten Antihypertensiva nicht signifikant (Tab. 21a).

Tab.21a: Häufigkeit einer antihypertensiven Medikation

	<b>Alle-Patienten n = 41</b>	<b>Placebo-Gruppe n = 20</b>	<b>Verum-Gruppe n = 21</b>
$\alpha$ - Blockade	11 (26,82 %)	8 (40 %)	3 (14,28 %)
$\beta$ -Blockade	8 (19,51 %)	3 (15 %)	5 (23,8 %)
$\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonist	5 (12,19 %)	4 (20 %)	1 (4,76 %)
P		n.s.	

Placebo-Gruppe (Propofol-NaCL 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl). Kontinuierliche Applikation von Urapidil (Ebrantil®) und  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonist (Clonidin®).  $\beta$ -Blockade mit Metoprolol (Lopresor®) nach Aufsättigung 1-2 x täglich

Unabhängig von einer Zwei- oder Dreifachkombination der antihypertensiven Medikation erhielten 11 Patienten der Placebo-Gruppe (55 %) und sechs Patienten der Verum-Gruppe



(28,75 %) eine antihypertensive Therapie. Die Differenz in der Häufigkeit war nicht signifikant (Tab. 21b).

Tab. 21b: Häufigkeit einer antihypertensiven Therapie

	<b>Alle Patienten n = 41</b>	<b>Placebo-Gruppe n = 20</b>	<b>Verum-Gruppe n = 21</b>	<b>P</b>
Antihypertensive Therapie	17	11 (55 %)	6 (28,57 %)	n.s.

Placebo-Gruppe (Propofol-NaCL 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl)

#### 4.2.4 Analgetische Therapie

Zur Analgesie erhielten 14 Patienten (34,14 %) Metamizol, acht Patienten der Placebo-Gruppe (40 %) und sechs Patienten der Verum-Gruppe (28,57 %), die Differenz in der Häufigkeit war nicht signifikant (Tab. 22).

Tab. 22: Applikation von Metamizol

	<b>Alle Patienten n = 41</b>	<b>Placebo-Gruppe n = 20</b>	<b>Verum-Gruppe n = 21</b>	<b>P</b>
Metamizol	14	8	6	n.s.

Placebo-Gruppe (Propofol-NaCL 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl)

#### 4.2.5 Osmotherapie

Zur osmotischen Therapie erhielten acht Patienten (19,51 %) Mannitol: drei Patienten der Placebo-Gruppe (15 %) und fünf Patienten der Verum-Gruppe (23,8 %), (Tab. 23).

Tab. 23: Applikation von Mannitol

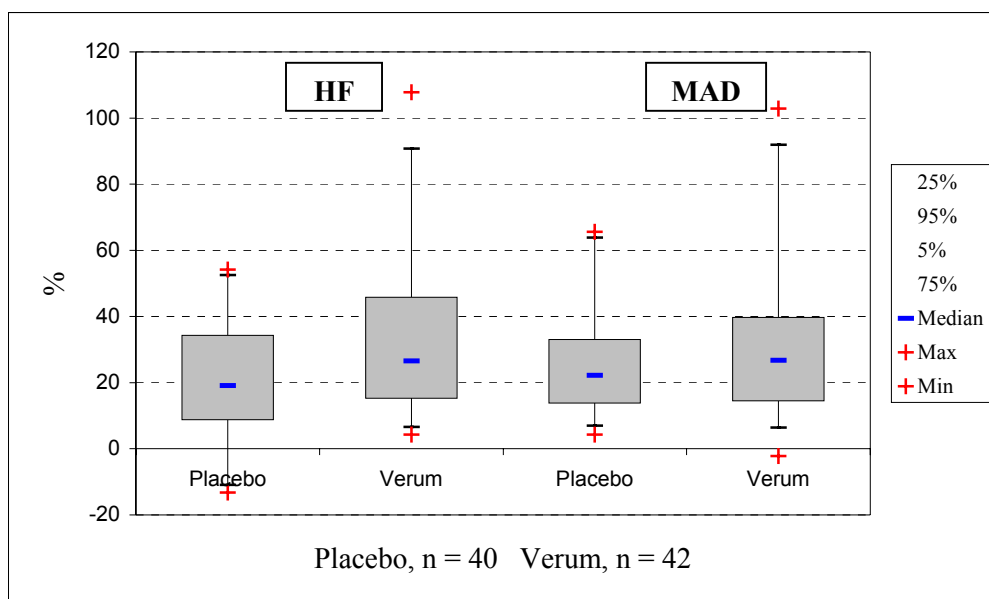
	<b>Alle Patienten n = 41</b>	<b>Placebo-Gruppe n = 20</b>	<b>Verum-Gruppe n = 21</b>	<b>P</b>
Mannitol	8	3	5	n.u.

Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl).  
n.u.: nicht untersucht

### 4.3 Hämodynamik

#### 4.3.1 Veränderung von HF und MAD

Abb. 1: Prozentualer Anstieg von HF und MAD bei der klinischen Untersuchung



Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl)

In Abbildung 1 sind die prozentualen Veränderungen von HF und MAD während der klinischen Untersuchung dargestellt. Die HF stieg in der Verum-Gruppe signifikant stärker an (Tab. 24a), der Anstieg des MAD unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (Tab. 24b).

Tab. 24a: Anstieg der HF bei der klinischen Untersuchung ( $\text{min}^{-1}$ )

	<b>Placebo-Gruppe n = 40</b>	<b>Verum-Gruppe n = 42</b>	<b>P</b>
sediert	65 (60/77)	69 (56/83)	n.u.
Klinische Untersuchung	80 (73/93)	87 (77/107)	n.u.
$\Delta$	13 (6/22)	20 (10/31)	< 0,05

Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl). Klinische Untersuchung in der Placebo-Gruppe nach 30 (20/30) min, in der Verum-Gruppe nach 20 (14,5/25) min.  $\Delta$  = HF klinische Untersuchung – HF sediert. n.u.: nicht untersucht

Tab. 24b : Anstieg des MAD bei der klinischen Untersuchung (mmHg)

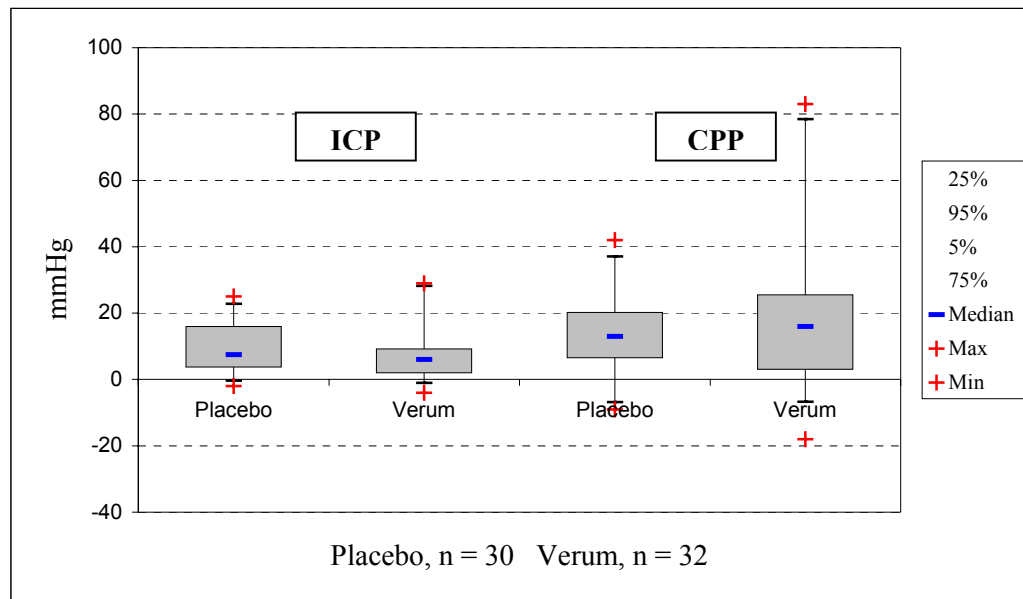
	<b>Placebo-Gruppe n = 40</b>	<b>Verum-Gruppe n = 42</b>	<b>P</b>
sediert	92 (84/100)	91 (92/98)	n.u.
Klinische Untersuchung	120 (102/129)	117 (105/125)	n.u.
$\Delta$	22 (13/31)	25 (14/34)	n.s.

Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl). Klinische Untersuchung in der Placebo-Gruppe nach 30 (20/30) min, in der Verum-Gruppe nach 20 (14,5/25) min.  $\Delta$  = MAD klinische Untersuchung – MAD sediert. n.u.: nicht untersucht

#### 4.3.2 Veränderung von ICP und CPP

In Abbildung 2 sind die Veränderungen von ICP und CPP während der klinischen Untersuchung dargestellt. Weder der Anstieg des ICP (Tab. 25a) noch der Anstieg des CPP (Tab. 25b) unterschied sich zwischen den Gruppen signifikant.

Abb. 2: Anstieg des ICP und des CPP bei der klinischen Untersuchung



Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol- Remifentanyl). Anstieg in mmHg. Klinische Untersuchung in der Placebo-Gruppe nach 30 (20/30) min, in der Verum-Gruppe nach 20 (14,5/25) min

Tab. 25a: Anstieg des ICP bei der klinischen Untersuchung (mmHg)

	Placebo-Gruppe n = 30	Verum-Gruppe n = 32	P
sediert	10 (7/12)	13 (9/18)	n.u.
Klinische Untersuchung	16 (12/24)	21 (15/27)	n.u.
$\Delta$	8 (4/16)	7 (3/10)	n.s.

Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl). Klinische Untersuchung in der Placebo-Gruppe nach 30 (20/30) min, in der Verum-Gruppe nach 20 (14,5/25) min.  $\Delta$  = ICP klinische Untersuchung – ICP sediert. n.u.: nicht untersucht

Tab. 25b: Anstieg des CPP bei der klinischen Untersuchung (mmHg)

	<b>Placebo-Gruppe n = 30</b>	<b>Verum-Gruppe n = 32</b>	<b>P</b>
sediert	76 (70/89)	76 (69/88)	n.u.
Klinische Untersuchung	92 (83/103)	95 (84/107)	n.u.
$\Delta$	13 (7/20)	17 (8/27)	n.s.

Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl). Klinische Untersuchung in der Placebo-Gruppe nach 30 (20/30) min, in der Verum-Gruppe nach 20 (14,5/25) min.  $\Delta$  = CPP klinische Untersuchung – CPP sediert. n.u.: nicht untersucht

#### 4.4 Neurologischer Befund

##### 4.4.1 Beatmungszeit bis zum Aufwachversuch

Tab. 26: Beatmungszeit bis zum Aufwachversuch (h)

	<b>Placebo-Gruppe n = 20</b>	<b>Verum-Gruppe n = 21</b>	<b>P</b>
AWV 1	18 (10,06/25,5)	14 (12,0/20,25)	n.s.
AWV 2	40,75 (33,62/54,12)	38 (35,25/47,25)	n.s.

Beatmungszeit in h : Median (25. und 75. Perzentile), Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl)

Die Beatmungszeit bis zum ersten und zweiten AWV unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (Tab. 26).

#### 4.4.2 Zeit vom Aussetzen der Sedierung bis zur klinischen Untersuchung

Tab. 27: Aussetzen der Sedierung bis zur klinischen Untersuchung (min)

	<b>Placebo-Gruppe</b> <b>n = 20</b>	<b>Verum-Gruppe</b> <b>n = 21</b>	<b>P</b>
AWV 1	26 (20/30)	20 (15/26,5)	< 0,05
AWV 2	30 (21,25/30)	20 (13/25)	< 0,01
AWV 1 + 2	30 (20/30)	20 (14,5/25)	< 0,001

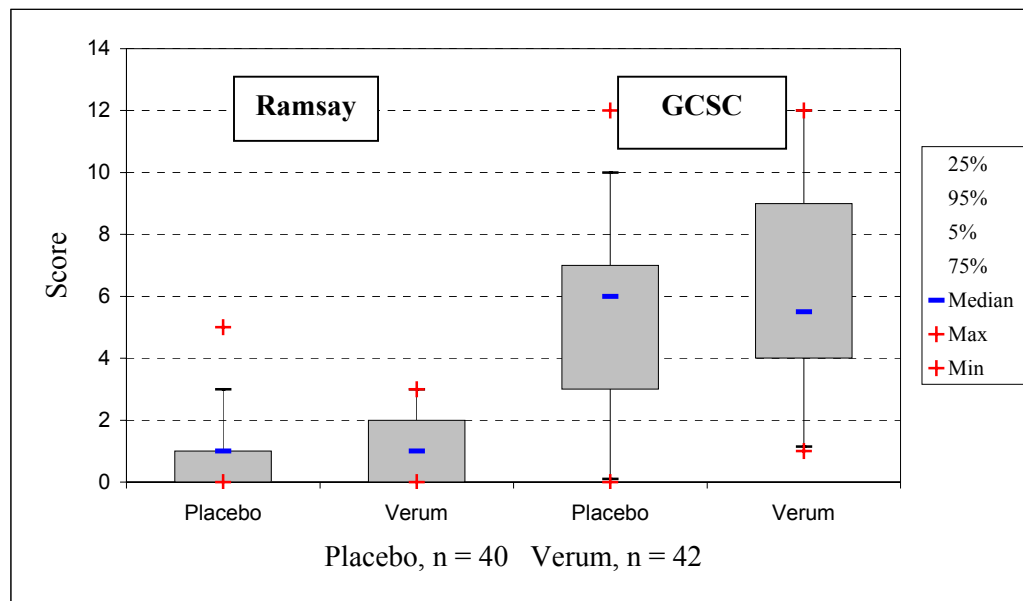
Zeit in min: Median (25. und 75. Perzentile), Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl)

Patienten der Verum-Gruppe wurden im ersten und zweiten AWV nach Aussetzen der Sedierung signifikant früher als Patienten der Placebo-Gruppe untersucht. Das Niveau der Signifikanz stieg, wenn beide AWV zusammen statistisch ausgewertet wurden (Tab. 27)

#### 4.4.3 Veränderung von RS und GCSC am Untersuchungszeitpunkt

In Abbildung 3 sind die Veränderungen von RS und GCSC der Patienten beider Gruppen am gemittelten Untersuchungszeitpunkt (UZ) dargestellt.

Abb. 3: Veränderung von Ramsay-Score und GCSC\*



Ramsay: 1-6 Scorepunkte; \* = GCS nach Cook und Palma: 4-18 Scorepunkte. Klinische Untersuchung in der Placebo-Gruppe nach 30 (20/30) min, in der Verum-Gruppe nach 20 (14,5/25) min. Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl)

Weder die Veränderung des GCSC (Tab. 28a) noch die Veränderung im RS (Tab. 28b) war zwischen beiden Gruppen signifikant unterschiedlich.

Tab. 28a: Veränderung der GCSC\* am Untersuchungszeitpunkt

	<b>Placebo-Gruppe n = 40</b>	<b>Verum-Gruppe n = 42</b>	<b>P</b>
sediert	4 (4/4)	4 (4/4)	n.u.
Klinische Untersuchung	10 (7/11)	9,5 (8/13)	n.u.
$\Delta$	6 (3/7)	5,5 (4/9)	n.s.

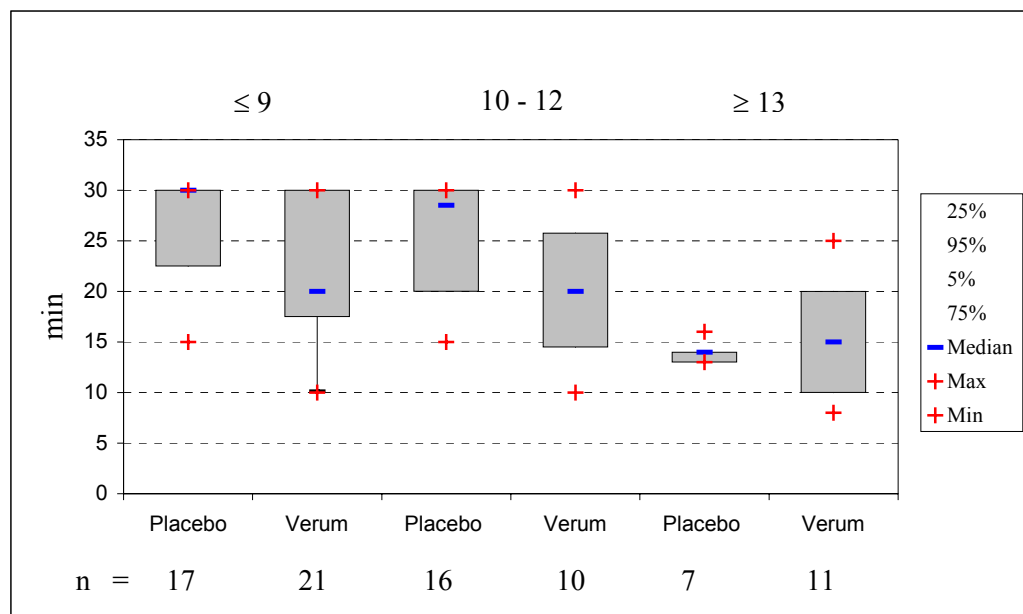
\* = GCS nach Cook und Palma: 4-18 Scorepunkte. Median (25. und 75. Perzentile) Klinische Untersuchung in der Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %) nach 30 (20/30) min, in der Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl) nach 20 (14,5/25) min.  $\Delta$  = GCSC klinische Untersuchung – GCSC sediert. n.u.: nicht untersucht

Tab. 28b: Veränderung des Ramsay-Score am Untersuchungszeitpunkt

	<b>Placebo-Gruppe n = 40</b>	<b>Verum-Gruppe n = 42</b>	<b>P</b>
sediert	6 (6/6)	6 (6/6)	n.u.
Klinische Untersuchung	5 (5/6)	5 (3,75/6)	n.u.
$\Delta$	1 (0/1)	1 (0/2)	n.s.

Ramsay: 1-6 Score-Punkte. Median (25. und 75. Perzentile). Klinische Untersuchung in der Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %) nach 30 (20/30) min, in der Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl) nach 20 (14,5/25) min.  $\Delta$  = RS klinische Untersuchung – RS sediert. n.u.: nicht untersucht

#### 4.4.4 GCSC-Intervalle und Untersuchungszeitpunkte

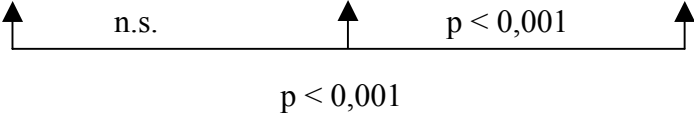
Abb. 4: Untersuchungszeitpunkte bei einem GCSC\*-Intervall von  $\leq 9$ , 10-12 und  $\geq 13$ 

Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %) n = 40, Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl) n = 42. \* = GCS nach Cook und Palma



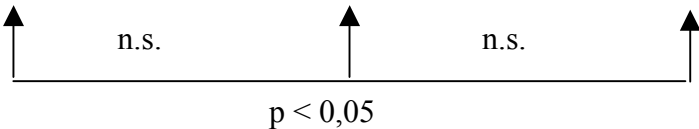
In Abbildung 4 wurden die Untersuchungsbefunde der GCSC in die Intervalle  $\leq 9$ , 10-12 und  $\geq 13$  aufgeteilt und in Abhängigkeit der UZ dargestellt. Innerhalb der Placebo-Gruppe wurden die Patienten mit einer GCSC  $\geq 13$  signifikant früher untersucht als Patienten mit einer GCSC 10-12 oder  $\leq 9$ . Die UZ zwischen einer GCSC 10-12 und  $\leq 9$  unterschieden sich nicht signifikant (Tab. 29a). Innerhalb der Verum-Gruppe unterschieden sich nur die UZ zwischen einer GCSC  $\geq 13$  und  $\leq 9$  signifikant (Tab. 29b). Im Vergleich der beiden Gruppen lagen die UZ für eine GCSC von  $\leq 9$  und 10-12 in der Verum-Gruppe signifikant früher, bei einer GCSC  $\geq 13$  lag kein signifikanter Unterschied vor (Tab. 29c).

Tab. 29a: Vergleich der Untersuchungszeitpunkte in der Placebo-Gruppe bei einem GCSC\*-Intervall von  $\leq 9$ , 10-12 und  $\geq 13$

Placebo-Gruppe			
GCSC	$\leq 9$	10-12	$\geq 13$
n = 40	n = 17	n = 16	n = 7
t (min)	30 (22,5/30)	28,5 (20/30)	14 (13/14)
P			

Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %), Zeit in Minuten: Median (25. und 75. Perzentile). \* = GCS nach Cook und Palma: 4-18 Scorepunkte

Tab. 29b: Vergleich der Untersuchungszeitpunkte in der Verum-Gruppe bei einem GCSC\*-Intervall von  $\leq 9$ , 10-12 und  $\geq 13$

Verum-Gruppe			
GCSC	$\leq 9$	10-12	$\geq 13$
n = 42	n = 21	n = 10	n = 11
t (min)	20 (17,5/30)	20 (14,5/25,75)	15 (10/20)
P			

Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl), Zeit in Minuten: Median (25. und 75. Perzentile). \* = GCS nach Cook und Palma: 4-18 Scorepunkte

Tab. 29c: Vergleich der Untersuchungszeitpunkte zwischen der Placebo- und Verum-Gruppe bei einem GCSC\*- Intervall von  $\leq 9$ , 10-12 und  $\geq 13$

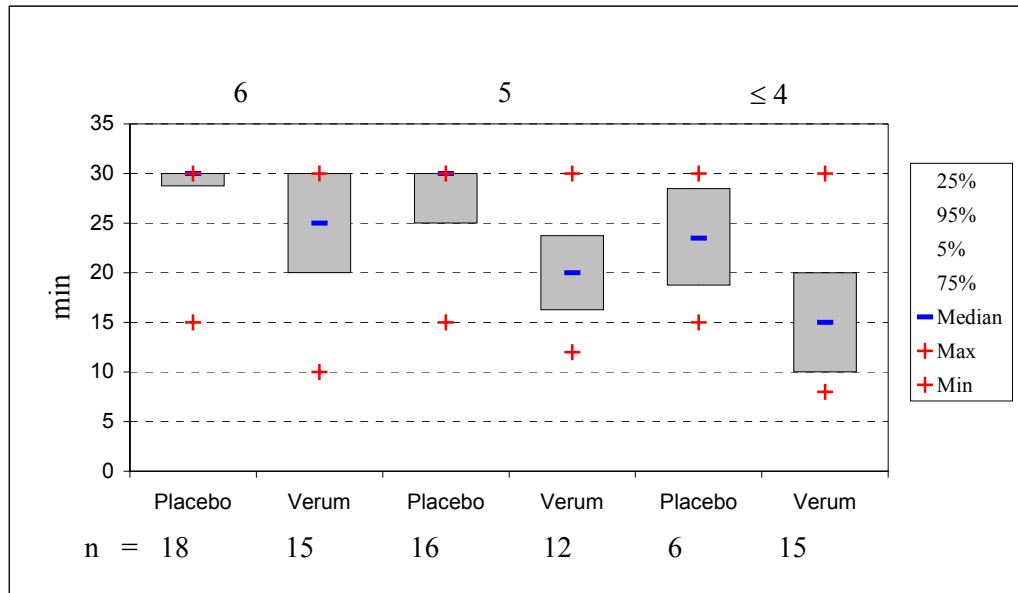
		Placebo-Gruppe n = 40	Verum-Gruppe n = 42	P
GCSC	$\leq 9$	n = 17	n = 21	
		30 (22,5/30)	20 (17,5/30)	< 0,05
	10-12	n = 16	n = 10	
		28,5 (20/30)	20 (14,5/25,75)	< 0,05
	$\geq 13$	n = 7	n = 11	
		14 (13/14)	15 (10/20)	n.s.

Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl). Zeit in Minuten: (25. und 75. Perzentile). \* = GCS nach Cook und Palma: 4-18 Scorepunkte

#### 4.4.5 RS-Intervalle und Untersuchungszeitpunkte

In Abbildung 5 sind die Untersuchungsbefunde des RS in die diskreten RS 6 und 5, sowie in das Intervall  $\leq 4$  aufgeteilt und in Abhängigkeit der UZ dargestellt.

Abb. 5: Untersuchungszeitpunkte bei einem Ramsay-Score von 6, 5 und  $\leq 4$



Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %) n = 40, Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl) n = 42. Ramsay: 1-6 Score-Punkte

Tab. 30a: Vergleich der Untersuchungszeitpunkte in der Placebo-Gruppe bei einem Ramsay-Score von 6, 5 und  $\leq 4$

Placebo-Gruppe			
RS	6	5	$\leq 4$
n = 40	n = 18	n = 16	n = 6
t (min)	30 (28,75/30)	30 (25/30)	23,5 (18,75/28,5)
P	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">↑</div> <div style="text-align: center;">n.s.</div> <div style="text-align: center;">↑</div> <div style="text-align: center;">n.s.</div> <div style="text-align: center;">↑</div> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">p &lt; 0,05</div>		

Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %). RS = Ramsay-Score: 1-6 Punkte

Tab. 30b: Vergleich der Untersuchungszeitpunkte in der Verum-Gruppe bei einem Ramsay-Score von 6, 5 und  $\leq 4$

Verum-Gruppe			
RS	6	5	$\leq 4$
n = 42	n = 15	n = 12	n = 15
t (min)	25 (20/30)	20 (16,25/23,75)	15 (10/20)
P	<p>n.s.                      n.s.                      p &lt; 0,01</p>		

Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl) , RS = Ramsay-Score: 1-6 Punkte

Innerhalb beider Gruppe wurden Patienten mit einem RS  $\leq 4$  signifikant früher untersucht als mit einem RS 6. Die UZ zwischen RS  $\leq 4$  und 5, sowie 5 und 6 unterscheiden sich innerhalb beider Gruppen nicht signifikant (Tab. 30a und b). Im Vergleich der beiden Gruppen lagen alle UZ in der Verum-Gruppe signifikant früher (Tab. 30c).

Tab. 30c: Vergleich der Untersuchungszeitpunkte zwischen der Placebo- und Verum-Gruppe bei einem Ramsay-Score von 6, 5 und  $\leq 4$

		<b>Placebo-Gruppe n = 40</b>	<b>Verum-Gruppe n = 42</b>	<b>P</b>
<b>RS</b>	<b>6</b>	n = 18	n = 15	
		30 (28,75/30)	25 (20/30)	< 0,05
	<b>5</b>	n = 16	n = 12	
		30 (25/30)	20 (16,25/23,75)	< 0,01
	<b><math>\leq 4</math></b>	n = 6	n = 15	
		23,5 (18,75/28,5)	15 (10/20)	< 0,05

Placebo-Gruppe (Propofol-NaCl 0,9 %), Verum-Gruppe (Propofol-Remifentanyl). Zeit in Minuten: Median (25. und 75. Perzentile). RS = Ramsay- Score :1-6 –Punkte

## 5 Diskussion

### 5.1 Zielsetzung der Arbeit

In Thüringen erleiden ca. 5000 Menschen pro Jahr einen Schlaganfall (AIS, ICB und SAB) (Sliwka 2002). Gemeinsames Ziel einer operativen Therapie sowie der konservativen und perioperativen Intensivtherapie von Schlaganfallpatienten ist die Vermeidung der Entwicklung eines sekundären Hirnschadens. Ein zu niedriger CPP kann zum ischämischen Hirnschaden führen, ein erhöhter CPP mit zerebraler Hyperämie dagegen zu vasogenem Hirn-ödem und zu intrakranieller Blutung oder Nachblutung.

Die Sedierung beatmeter Schlaganfallpatienten steht im Spannungsfeld einer effektiven Stressreduktion, hämodynamischer Stabilität und im Vergleich zu nicht neurologisch-neurochirurgischen Intensivpatienten einer möglichst raschen neurologischen Beurteilbarkeit nach Beendigung der Sedierung.

Bei Beendigung der Sedierung von Schlaganfallpatienten sind für den Intensivmediziner folgende Aspekte von Bedeutung:

1. die Vigilanz des Patienten
2. die Planbarkeit der klinischen Untersuchung
3. der Verlauf von ICP und CPP bei Erwachen des Patienten
4. der Verlauf von HF und MAD bei Erwachen des Patienten
5. die Qualität der Spontanatmung

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss der Sedierung mit Propofol bzw. der Analgosedierung mit Propofol-Remifentanil auf die Aufwachphase der Patienten untersucht. Hierzu wurden die Veränderungen von HF und MAD sowie ICP und CPP nach Aussetzen der Sedierung während der klinischen Untersuchung erhoben.

Bei Beendigung der Sedierung von Schlaganfallpatienten besteht das Problem, zwischen der Pathophysiologie der Grunderkrankung und einem noch bestehenden Überhang an Sedativa unterscheiden zu können.

Die beiden Sedierungskonzepte sollten daher hinsichtlich der Planbarkeit des Zeitpunktes der klinischen Untersuchung nach Beendigung der Sedierung verglichen werden.

## **5.2 HF und MAD in der Aufwachphase**

Der bedeutendste Risikofaktor für zerebrovaskuläre Erkrankungen ist die arterielle Hypertonie. Man rechnet mit einer Verdoppelung des Schlaganfallrisikos je Zunahme des Blutdruckes um 7,5 mmHg (MacMahon et al. 1990). Ca. 90 % der Schlaganfallpatienten weisen eine essentielle arterielle Hypertonie auf. Ein spezifisches Merkmal dieser Patienten ist die erhöhte Aktivität des Sympathischen Nervensystems, welchem wahrscheinlich eine Rolle bei der Pathogenese der essentiellen Hypertonie zukommt (Rahn et al. 1999).

Bei den Patienten der vorliegenden Studie kam es bei der klinischen Untersuchung zu einem nicht signifikant unterschiedlichen Anstieg des MAD, in der Placebo-Gruppe um 22 mmHg und in der Verum-Gruppe um 25 mmHg. Ursache für die fehlende Signifikanz kann der für nach fünf pharmakokinetischen Halbwertszeiten berechnete niedrige Remifentanil-Plasmaspiegel von ca. 0,11 ng/ml am UZ mit einer kaum mehr vorhandenen Blockade des sympathikoadrenergen Systems sein.

Die HF stieg dagegen in einem normofrequenten Bereich signifikant unterschiedlich in der Placebo-Gruppe um 13 min<sup>-1</sup> und in der Verum-Gruppe um 20 min<sup>-1</sup> an. Dies kann ein Ef-

fekt der in der Verum-Gruppe niedrigeren Propofol-Plasmakonzentration sein. Möglicherweise kommt es aber auch nach der effektiveren sympathikoadrenergen Blockade in der Verum-Gruppe zu einer ausgeprägteren Freisetzung von Adrenalin mit stärkerem Anstieg der HF.

In der Literatur gibt es keine Daten zur Veränderung von HF und MAD in der Aufwachphase sedierter Schlaganfallpatienten. Einige Arbeiten beschäftigen sich mit den postoperativen Veränderungen der Hämodynamik nach Allgemeinanästhesie und Extubation. Bei diesen postoperativen Patienten spielen möglicherweise Schmerz und Hypothermie eine größere Rolle als bei den Patienten in der vorliegenden Arbeit.

Nimmt man aber eine uniforme physiologische Reaktion des Organismus auf Stress über das sympathikoadrenerge System an, so ist weniger die Art des Stimulus als der Kontext (hier Erwachen und Extubation) von Bedeutung, sodass diese Befunde auch für die Aufwachphase beatmeter Patienten mit Schlaganfall relevant sein können.

Lowrie et al. untersuchten die Hämodynamik und Veränderungen der Plasma-Katecholaminspiegel nach Hüftoperation in balancierter Anästhesie (Morphin und Enfluran) bei der Extubation der Patienten. Eine Minute nach Extubation war die HF signifikant höher als am Operationsende, der MAD veränderte sich jedoch nicht. Der Anstieg der HF bei Lowries Patienten ( $21 \text{ min}^{-1}$ ) war mit dem Anstieg der HF in der Verum-Gruppe ( $20 \text{ min}^{-1}$ ) der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Der Noradrenalin-Plasmaspiegel veränderte sich bei Lowries Patienten nicht signifikant, der Adrenalinpiegel stieg dagegen nach Extubation signifikant an und war möglicherweise auch bei Lowries Patienten die Ursache für den Anstieg der HF (Lowrie et al. 1992).

Nishina et al. untersuchten an drei Gruppen kardiovaskulär gesunder, elektiver gynäkologischer ASA I-II-Patienten nach abdomineller Chirurgie die Hämodynamik bei Extubation. Bei Verschluss des Peritoneums applizierten sie verblindet Placebo, 1 oder  $2 \mu\text{g/kg}$  Fentanyl. Alle Patienten wurden 30 min nach Applikation des Medikamentes und 10 min nach Operationsende extubiert. Die hämodynamischen Veränderungen in Nishinas  $1 \mu\text{g/kg}$  Fentanyl-Gruppe sind mit den Veränderungen in der Verum-Gruppe der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Bei Nishinas Patienten stieg die HF um  $24 \text{ min}^{-1}$  (Verum-Gruppe  $20 \text{ min}^{-1}$ ) und der MAD um 25 mmHg (Verum-Gruppe 25 mmHg) an. Die Veränderung der HF fielen in Nishinas Placebo-Gruppe stärker ( $36 \text{ min}^{-1}$ ) und in der  $2 \mu\text{g/kg}$  Fentanyl-Gruppe schwächer ( $5 \text{ min}^{-1}$ ) aus als in der  $1 \mu\text{g/kg}$  Fentanyl-Gruppe. Der Opioidspiegel schien einen Effekt auf die Höhe der HF bei Ausleitung einer Allgemeinanästhesie gehabt zu haben

bzw. der rasche Abfall des Remifentanilspiegels auf die HF in der Aufwachphase sedierter Schlaganfallpatienten. Nishina et al. führten keine Bestimmung der Katecholamin-Plasmaspiegel durch, sie vermuten jedoch ebenfalls, dass Fentanyl die Freisetzung von Katecholaminen bei der Extubation abmildert (Nishina et al. 1995).

Das Aufwachverhalten und die Hämodynamik nach elektiver kieferchirurgischer bzw. unfallchirurgischer Versorgung und anschließender Sedierung über 24 h untersuchten Soltesz et al. prospektiv an Patienten ohne intrakranielle Pathologie. Postoperativ wurden diese Patienten entweder mit Propofol (2,1 mg/kg/h) und Remifentanil (0,17 µg/kg/min) oder mit Propofol/Sufentanil analgosediert. Patienten der Remifentanil-Gruppe hatten nach Aussetzen der Sedierung im Vergleich von Zeitpunkt 0 und 10 min eine signifikant erhöhte HF und erhöhten MAD. Vasoaktive Medikamente erhielten diese Patienten nicht (Soltesz et al. 2001).

Der Anstieg im MAD war bei Soltesz' Patienten (21 mmHg) mit dem in der Verum-Gruppe (25 mmHg) der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Der Anstieg der HF betrug bei Soltesz Patienten nur 9 min<sup>-1</sup> dagegen in der Verum-Gruppe der vorliegenden Arbeit 20 min<sup>-1</sup>. Ursächlich für diese Differenz kann die spätere Erhebung der HF (nach 20 min) mit wahrscheinlich niedrigerem Remifentanilspiegel aber auch die Erhebung der HF während einer klinischen Untersuchung in der Verum-Gruppe der vorliegenden Studie sein.

Postoperative hämodynamische Veränderungen während des Aufwachens und der Extubation untersuchten Bruder et al. an elektiven neurochirurgischen ASA I-II-Patienten. Nach einer TIVA mit Propofol/Fentanyl zeigten die Patienten bei der unmittelbar postoperativen bzw. der um 2 h verzögerten Extubation (Sedierung mit Propofol 3-5 mg/kg/h) signifikante Anstiege des MAD. Die hämodynamischen Veränderungen in Bruders Arbeit sind tendenziell mit denen in der vorliegenden Studie vergleichbar, dabei die unmittelbar postoperativ extubierten Patienten bei Bruder mit denen der Placebo-Gruppe und die verzögert extubierten Patienten bei Bruder mit denen der Verum-Gruppe in der vorliegenden Studie (Tab. 31). Ein rascher Rückgang des Remifentanilspiegels in der Verum-Gruppe schien einen ähnlichen Effekt auf die HF zu haben wie ein niedrigerer Fentanylspiegel in der verzögert extubierten Gruppe bei Bruder et al.



Tab. 31: Vergleich mit den Daten aus Bruder et al. 1999

Bruder	eigene Daten	$\Delta$ HF	$\Delta$ MAD
		min <sup>-1</sup>	mmHg
sofort extubiert° / Placebo-Gruppe*		11 / 13	18 / 22
nach 2 h extubiert° / Verum-Gruppe*		25 / 20	20 / 25

\*HF und MAD, eigene Daten: Median. °HF und MAD aus Bruder et al. 1999: Mittelwert

Darüber hinaus schien auch der nicht vorhandene Opioidspiegel in der Placebo-Gruppe einen ähnlichen Effekt auf die HF zu haben wie die nur geringfügige Veränderung des Opioidspiegels in der unmittelbar postoperativ extubierten Gruppe bei Bruder et al.

In Bruders Arbeit zeigten unmittelbar postoperativ extubierte Patienten eine geringere Stressantwort (gemessen an  $\text{VO}_2$  und Plasma-Noradrenalin Spiegel) als verzögert extubierte Patienten. Bruder et al. gaben zu bedenken, dass die Pharmakokinetik der zur Anästhesie bzw. Sedierung verwendeten Medikamente, vor allem der Opiode, einen Einfluss auf die Stressantwort bei Erwachen der Patienten hatten (Bruder et al. 1999).

Grillo et al. untersuchten an elektiven neurochirurgischen ASA I-II-Patienten nach intrakranieller Operation den Effekt des  $\beta$ -Blockers Esmolol auf die postoperative Hämodynamik (Grillo et al. 2003). Am Ende der Allgemeinanästhesie (Desfluran/Fentanyl) erhielten die Patienten entweder Placebo oder einen Esmololbolus mit anschließender Esmololinfusion über 15 min. Das Herzzeitvolumen (HZV) bei Erwachen stieg in der Placebo-Gruppe signifikant an und fiel in der Esmolol-Gruppe signifikant ab. 60 min nach Extubation erreichte das HZV wieder den in beiden Gruppen gleichen Ausgangswert von ca. 6,0 l/min. In der Esmolol-Gruppe blieb der MAD bis 15 min nach Extubation unverändert, die HF fiel signifikant von 76 min<sup>-1</sup> auf 65 min<sup>-1</sup> ab. Grillo et al. konnten die sympathiko-adrenerge Stressantwort durch die  $\beta$ -Blockade effektiv vermindern.

Auch Lim et al. applizierten nach elektiver Kraniotomie bei Erwachen der Patienten einen Esmololbolus und führten eine Esmololinfusion bis 5 min nach Extubation durch. Der systolische Blutdruck stieg daraufhin bei Erwachen lediglich um 15 %, die HF um 11 % an (Lim et al. 2000). Dagegen stieg die HF in der vorliegenden Arbeit bei Erwachen in der Placebo-Gruppe um 20 % und in der Verum-Gruppe um 29 % an.

Die Patienten der vorliegenden Studie erhielten in der Verum-Gruppe signifikant häufiger als in der Placebo-Gruppe Noradrenalin zur Aufrechterhaltung eines CPP von  $\geq 70$  mmHg. Ursache hierfür war wahrscheinlich die Gabe von Remifentanyl mit einer effektiveren sympathikoadrenergen Blockade in der Verum-Gruppe. Die häufigere Durchführung einer antihypertensiven Therapie in der Placebo-Gruppe unterstützt diese Hypothese indirekt.

### 5.3 ICP und CPP in der Aufwachphase

In der Literatur gibt es keine Daten zum Verlauf des CBF, des ICP oder CPP in der Aufwachphase sedierter Schlaganfallpatienten. Einige Arbeiten beschäftigen sich aber mit dem CBF in der Aufwachphase von ASA I-II-Patienten nach elektiver intrakranieller Chirurgie (Bruder et al. 2002, Grillo et al. 2003). Diese Daten können zum Verständnis der Hirndurchblutung in der postoperativen Aufwachphase herangezogen werden. Die zerebrale Autoregulation der Hirndurchblutung dieser Patienten war wahrscheinlich intakt. Bei den Patienten der vorliegenden Arbeit handelte es sich dagegen um Notfallpatienten mit einem schweren neurologischen Defizit, deren zerebrale Autoregulation möglicherweise eingeschränkt war.

Im Vergleich zum sedierten Patienten kommt es bei Erwachen zu einer Veränderung der Bedingungen für die zerebrale Zirkulation. Ansteigende  $CMRO_2$ , ansteigender Sympathikotonus, Veränderungen des  $paCO_2$  und nachlassende Wirkung der Sedativa haben einen Effekt auf den CBF.

Bei Erwachen kommt es bereits physiologisch zu einem Anstieg des CBF. Braun et al. untersuchten mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) an gesunden Probanden den CBF im Schlaf-Wach-Zyklus. Der globale CBF fiel in ihrer Arbeit vom Wachzustand zum Tiefschlaf signifikant um 26 % ab (Braun et al. 1997). Auch Balkin et al. hatten an gesunden Probanden mit Hilfe der PET den Vorgang des Aufwachens untersucht. Der globale CBF stieg bei den jungen Probanden innerhalb von 5 min nach Erwachen signifikant an (Balkin et al. 2002).

Auch der Sympathikotonus unterliegt physiologischen Veränderungen. Mit zunehmender Müdigkeit bzw. Schläfrigkeit (Stanford Sleepiness Scale) kam es zu einer signifikanten Abnahme des Sympathikotonus (Wilhelm et al. 2001). Somers et al. untersuchten die Aktivität des sympathischen Nervensystems mit Hilfe der Mikroneurographie im Schlaf an gesunden Probanden. Im Vergleich zum Tiefschlaf stieg der Sympathikotonus bei Erwachen signifikant an, ebenso die HF und der MAD (Somers et al. 1993).

Bei den Patienten der vorliegenden Studie spielte die Aktivität des Sympathikus wahrscheinlich eine größere Rolle, da die meisten Patienten schon präoperativ einen arteriellen Hypertonus aufwiesen und sich während der klinischen Untersuchung in einer stressauslösenden Aufwachphase befanden.

Sohn hatte an gesunden Probanden mit definierten Tests (isometric hand-grip exercise und cold water test) das sympathische Nervensystem stimuliert und Parameter für den CBF (zerebrale Blutfluss-Geschwindigkeit der Art. cerebri media) gemessen (Sohn 1998). Während beider Tests kam es zu einem signifikanten Anstieg sowohl der mittleren zerebralen Blutflussgeschwindigkeit ( $V_m$ ) als auch des MAD. Die diastolische zerebrale Blutflussgeschwindigkeit ( $V_d$ ) stieg hierbei allerdings signifikant stärker an als die systolische ( $V_s$ ). Da die  $V_d$  hauptsächlich vom CVR beeinflusst würde, bemerkte Sohn, sei die Veränderung im zerebralen Blutfluss eher auf Änderungen in der zerebralen Autoregulation als auf den Anstieg des MAD zurückzuführen.

An gesunden, spontanatmenden Probanden hatten Lorenz et al. mittels Magnet-Resonanztomographie (MRT) unter Normokapnie und gleichbleibendem MAD bei einer Remifentanilinfusion von 0,1  $\mu\text{g/kg/min}$  einen signifikant erhöhten regionalen CBF, erhöhtes regionales CBV und einen reduzierten regionalen CVR gefunden (Lorenz et al. 2000). Diese Befunde zeigten sich tendenziell am ausgeprägtesten in Hirnregionen mit hoher Dichte an  $\mu$ -Rezeptoren. Da der MAD und der  $\text{paCO}_2$  bei diesen Probanden keinen Einfluss auf den CBF hatten, vermuten Lorenz et al. einen erhöhten  $\text{CMRO}_2$  als Ursache. Dieser würde durch eine Unausgeglichenheit inhibitorischer und excitatorischer Anteile neuronaler Netzwerke verursacht, wobei Remifentanil in niedriger Dosierung die inhibitorische, jedoch nicht die excitatorische Aktivität (Disinhibition) hemme. Dieser Effekt sei mit ansteigender Dosierung von Opioiden und zusätzlicher (z.B. hypnotischer) Medikation rückläufig.

In einer weiteren Arbeit von Lorenz et al. wurde an gesunden Probanden der Einfluss von definierten schmerzhaften Stimuli mit ansteigender Intensität (Druckluft gegen das Schienbein) auf den mittels transkranieller Doppler-Sonographie gemessenen CBF untersucht (Lorenz et al. 2003). Die Probanden erhielten dabei Remifentanil in ansteigender Dosierung (0,025; 0,05 und 0,1  $\mu\text{g/kg/min}$ ). Ohne schmerzhaften Stimulus hatte Remifentanil keinen signifikanten Einfluss auf den CBF. Die Parameter HF, MAD und Werte des computerverarbeiteten EEGs ( $\text{BIS}^{\text{TM}}$ -Index) blieben unverändert. Erst der unter schmerzhaften Stimuli angestiegene CBF wurde durch Remifentanil signifikant gesenkt. Eine mögli-

che Erklärung hierfür sei eine verminderte Aufmerksamkeit der Probanden mit verminderter Wahrnehmung des Schmerzes unter Remifentanilinfusion, obwohl BIS<sup>TM</sup>-Index und Vigilanz unverändert blieben.

Bei konstanter systemischer Hämodynamik und normokapnischer Beatmung hatte Remifentanil in einer Dosierung von 1 µg/kg/min an elektiven, unmittelbar präoperativen Patienten zur aortokoronaren Bypasschirurgie keinen signifikanten Einfluss auf den CBF (Paris et al. 1998).

Zumindest der stressbedingt erhöhte CBF scheint unter Normokapnie durch Remifentanil gesenkt zu werden. Dieser Effekt könnte zur Minderung einer zerebralen Hyperämie in der Aufwachphase sedierter Schlaganfallpatienten genutzt werden, indem Remifentanil niedrig dosiert kontinuierlich weitergegeben würde.

Alkire et al. hatten an jungen, gesunden und nicht prämedizierten Probanden (ASA I) mittels PET den zerebralen Metabolismus unter Propofol-Infusion untersucht (Alkire et al. 1995). Die spontanatmenden Probanden waren bei einem durchschnittlichen Propofol-Plasmaspiegel von  $3,5 \pm 0,6$  µg/ml nicht mehr ansprechbar und reagierten nicht mehr auf leichte taktile Reize. Hierbei war der globale zerebrale Metabolismus um 55 % reduziert. In der Arbeit von Fiset et al. waren gesunde Probanden bei einem Propofol-Plasmaspiegel von  $2,67 \pm 0,5$  µg/ml unter Spontanatmung nicht mehr ansprechbar (Fiset et al. 1999). Verglichen mit dem Wachzustand war der mittels PET gemessene globale CBF um 20,2 % abgefallen. Der MAD blieb in beiden zuvor genannten Arbeiten oberhalb des für die zerebrale Autoregulation notwendigen unteren Grenzwertes. Ursache für den reduzierten Metabolismus bzw. den reduzierten CBF war daher die verminderte CMRO<sub>2</sub> unter Sedierung.

Engelhard et al. zeigten an elektiven Patienten zur Allgemeinchirurgie eine im Vergleich zum Wachzustand unter TIVA mit 0,5 µg/kg/min Remifentanil und einer Propofol-Plasmakonzentration von 1,5 µg/ml eine erhaltene dynamische zerebrale Autoregulation (Engelhard et al. 2001). Auch die CO<sub>2</sub>-Reaktivität der Hirngefäße blieb unter Applikation von Remifentanil und Propofol erhalten (Baker et al. 1997, Stephan et al. 1987).

In der Aufwachphase nach Beendigung der Sedierung kommen, wie in den o.g. Arbeiten ersichtlich, einige physiologische und pharmakodynamische Veränderungen an der zerebralen Zirkulation zur Wirkung. Diese überlagern einander gleichzeitig und sind beim Sympathikotonus und dem Erwachen aneinander gekoppelt. Aufwachen und rückläufiger pharmakodynamischer Effekt bedingen einander, wobei der Effekt von Propofol im Vergleich zu dem von Remifentanil im Vordergrund steht.

Die Veränderungen im MAD bei den Patienten der vorliegenden Studie war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich und verblieb innerhalb der Grenzen für die zerebrale Autoregulation.

Die dynamische, jedoch nicht die statische zerebrale Autoregulation war allerdings bei Patienten mit AIS für ein bis zwei Wochen nach dem Ereignis global beeinträchtigt (Dawson et al. 2003). Auch bei Patienten mit SAB war die zerebrale Autoregulation während zerebraler Vasospasmen beeinträchtigt (Soehle et al. 2004). Bei Patienten mit kleiner bis mittelgroßer ICB blieb dagegen die zerebrale Autoregulation auch lokal um das Hämatom herum erhalten (Powers et al. 2001).

Wie ausgeprägt die zerebrale Autoregulation bei den Patienten der vorliegenden Studie beeinträchtigt war, konnte nicht sicher beurteilt werden.

Aufwachversuche wurden nur vorgenommen, wenn der ICP  $\leq 25$  mmHg betrug. Unter Sedierung betrug der ICP 10 (7/12) mmHg in der Placebo-Gruppe bzw. 13 (9/18) mmHg in der Verum-Gruppe. Dieser Befund und auch der Anstieg des ICP in beiden Gruppen um weniger als 10 mmHg während der klinischen Untersuchung kann als Hinweis auf eine weniger ausgeprägte Einschränkung der zerebrale Autoregulation gedeutet werden.

Der ICP war in beiden Gruppen der vorliegenden Studie während der klinischen Untersuchung in der Placebo-Gruppe um 8 (4/16) mmHg bzw. in der Verum-Gruppe um 7 (3/10) mmHg nicht signifikant unterschiedlich angestiegen. Ein Grund hierfür war möglicherweise der zum UZ in der Verum-Gruppe nach fünf pharmakokinetischen Halbwertszeiten kaum mehr vorhandene pharmakodynamische Effekt von Remifentanyl mit einem errechneten Plasmaspiegel von ca. 0,11 ng/ml, sodass lediglich der rückläufige Effekt von Propofol zum Tragen kam.

Die Patienten beider Gruppen hatten bei Erwachen ihr Atemminutenvolumen (AMV) gesteigert, Patienten der Verum-Gruppe signifikant stärker. Der hierdurch abfallende  $\text{paCO}_2$  führte wahrscheinlich zu einem Anstieg des CVR und war dadurch nicht Ursache für eine zerebrale Hyperämie. Auch die Erhöhung des CPP durch ansteigenden MAD bewirkte an den Widerstandsgefäßen wahrscheinlich eine Kontraktion und damit ebenfalls eine Erhöhung des CVR.

Der ansteigende CBF bei Erwachen war dann das Resultat des auch stressbedingt ansteigenden Sympathikotonus und der ansteigenden  $\text{CMRO}_2$ .

Jaskulka et al. hatten an Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma den Verlauf des ICP bei Umstellung von kontrollierter Beatmung auf Spontanatmung erhoben (Jaskulka et

al. 1993). 24 % seiner Patienten zeigten einen signifikanten Anstieg des ICP. Angaben zu Art und Tiefe der Sedierung machten Jaskulka et al. jedoch nicht.

Bruder et al. untersuchten nach supratentorieller Tumorchirurgie in TIVA mit Propofol und Fentanyl den CBF an ASA I-II-Patienten mittels TCD in der Aufwachphase (Bruder et al. 2002). Die zerebrale Blutflussgeschwindigkeit ( $V_{mca}$ ) stieg bei der Extubation im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert um 60 % an und blieb für 30 min signifikant erhöht. Hierbei bestand keine Korrelation zwischen  $V_{mca}$  und MAD oder  $paCO_2$ . Bruder et al. vermuten, dass die zerebrale Hyperämie eine unspezifische Stressantwort während des Erwachens nach Anästhesie darstelle. In der Arbeit von Grillo et al. (2003) wurde bei Erwachen der neurochirurgischen Patienten auch die  $V_{mca}$  gemessen. Im Vergleich zum präoperativen Befund stieg die  $V_{mca}$  in der Placebo- und Esmolol-Gruppe signifikant an: in der Esmolol-Gruppe nur zum Zeitpunkt der Extubation, in der Placebo-Gruppe dagegen bis zu 60 min nach Extubation. Im Vergleich der beiden Gruppen miteinander war die  $V_{mca}$  in der Esmolol-Gruppe bis 60 min nach Extubation signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe. Eine Korrelation zwischen  $V_{mca}$  und Herzzeitvolumen bestand nicht. Über welchen pharmakodynamischen Mechanismus der  $\beta$ -Blocker Esmolol zu einer Reduktion des CBF führte, war Grillo et al. nicht bekannt. Sie schlossen sich der Hypothese von Barron et al. an, welche eine Blockade peripherer  $\beta$ -Rezeptoren vermuten, wodurch eine Vasodilatation zerebraler Gefäße vermieden würde (Barron et al. 2000). Gleichzeitig würde über eine katecholaminvermittelte  $\alpha$ -Rezeptor-Stimulation eine Vasokonstriktion mit Reduktion des CBF verursacht. In der Arbeit von Barron et al. hatten Patienten, welche nach akutem Myokardinfarkt und Thrombolyse eine Therapie mit einem  $\beta$ -Blocker erhielten, eine Reduktion der ICB-Rate von 31 %.

Die bei Erwachsenen und ansteigendem Sympathikotonus hervorgerufene zerebrale Hyperämie hatte bei den Patienten der vorliegenden Studie zu keinem kritischen Anstieg des ICP oder einer kritischen Reduktion des CPP geführt.

$\beta$ -Blocker wurden zur antihypertensiven Therapie in 23,8 % (Verum-Gruppe) bzw. 15 % (Placebo-Gruppe) appliziert. Ob es hierdurch über einen reduzierten Anstieg des CBF und reduzierten Anstieg des CBV zu einem verminderten Anstieg des ICP gekommen war, kann mit den vorliegenden Daten nicht beurteilt werden. Die perioperative Gabe eines  $\beta$ -Blockers erscheint aber nicht nur zur Therapie des arteriellen Hypertonus sinnvoll, sondern auch zur Prophylaxe einer zerebralen Hyperämie in der Aufwachphase neurologisch-neurochirurgischer Patienten.

#### 5.4 Zeitpunkt der klinischen Untersuchung

Bis zu einem Plasmaspiegel von ca.  $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$  besitzt Propofol anxiolytische, antiprurritische und antiemetische Eigenschaften. Ein sedierender Effekt liegt zwischen ca.  $0,5$  und  $1,0 \mu\text{g/ml}$ . Hypnose tritt bei Propofol-Plasmakonzentrationen von ca.  $> 1,0 \mu\text{g/ml}$  ein (Borgeat et al. 1994).

Opioide allein haben einen relativ geringen Effekt auf das Bewusstsein und werden daher zur Anästhesie immer mit Hypnotika kombiniert. Die Wirkortkonzentration von Propofol für Erwachen nach Anästhesie erscheint praktisch unabhängig von der Wirkortkonzentration von Fentanyl zu sein. In der Arbeit von Iwakiri et al. betrug die Wirkortkonzentration nach gynäkologischer Laparotomie in TIVA bei Erwachen für Fentanyl  $0,8$  bis  $3,0 \text{ ng/ml}$ . Die Wirkortkonzentration für Propofol war hierbei nicht signifikant unterschiedlich und betrug durchschnittlich  $1,7 \mu\text{g/ml}$  (Iwakiri et al. 2003).

Die  $\text{EC}_{50}$  für die alleinige Gabe von Remifentanyl betrug bei unprämedizierten Patienten für den Verlust des Bewusstseins  $53,8 \text{ ng/ml}$ . Die hierfür erforderliche  $\text{ED}_{50}$  betrug  $12 \mu\text{g/kg/min}$  (Jhaveri et al. 1997).

In der Arbeit von Fechner et al. bestand ein additiver Typ für die pharmakodynamische Interaktion zwischen Propofol und Remifentanyl im Bezug auf das computerverarbeitete EEG ( $\text{BIS}^{\text{TM}}$  und Median power frequency) (Fechner et al. 2003). Fechner et al. applizierten Propofol und Remifentanyl mittels TCI an Patienten zur Laparotomie und Chirurgie des unteren Abdomens. Für definierte Remifentanyl-Plasmakonzentrationen erfolgte über ein feedback-System unter Erhaltung der median power frequency von  $2 \pm 0,5 \text{ Hz}$  (Parameter zur Steuerung der Narkosetiefe) die automatische Applikation von Propofol. Nach Auswertung der Daten hatten Fechner et al. ein Isobologramm (Kurve gleichen pharmakodynamischen Effekts) ermittelt und dieses wie folgt beschrieben:

$$(3) \quad (C_{\text{Remifentanyl}} / 64 \text{ ng ml}^{-1}) + (C_{\text{Propofol}} / 2,61 \mu\text{g ml}^{-1}) = 1.$$

Diese Isobole bezieht sich auf eine TIVA zur Anästhesie. Der Bereich der Dosierung ist jedoch auch für eine tiefe Sedierung relevant, wie sie für beatmete Patienten mit Schlaganfall perioperativ erforderlich sein kann. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Pharmakokinetik kann im Hinblick auf ein rasches Erwachen die entsprechende Konzentration der Pharmaka gewählt werden.

Remifentanyl wurde in der vorliegenden Studie in der Verum-Gruppe mit  $0,11 \mu\text{g/kg/min}$  appliziert. Die Dosierung von Propofol lag hierdurch in der Verum-Gruppe ( $2,50 \text{ mg/kg/h}$ ) um  $12,5 \%$  nicht signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe ( $2,86 \text{ mg/kg/h}$ ). Der für den Untersuchungszeitpunkt nach fünf pharmakokinetischen Halbwertszeiten berechnete Remifentanyl-Plasmaspiegel in der Verum-Gruppe von ca.  $0,11 \text{ ng/ml}$  wird auf die Vigilanz der Patienten keinen klinisch relevanten Einfluss gehabt haben. Das Aufwachverhalten wurde hauptsächlich durch die Elimination von Propofol determiniert. Remifentanyl hatte insofern Einfluss auf das Aufwachverhalten der Patienten, als es zur Reduktion der Propofol-Plasmakonzentration beitrug.

Der berechnete Propofol-Plasmaspiegel im steady state betrug bei Aussetzen der Sedierung ca.  $1,75 \mu\text{g/ml}$  in der Placebo-Gruppe bzw.  $1,53 \mu\text{g/ml}$  in der Verum-Gruppe.

Im Gegensatz zu Remifentanyl ist die Elimination von Propofol schwieriger zu beschreiben, da das Verteilungsvolumen mit der Dauer der Infusion zunimmt. Beller et al. führten eine Sedierung mit Propofol (mittlere Dosis  $2,85 \text{ mg/kg/h}$ ) über  $96 \text{ h}$  durch und setzten diese alle  $24 \text{ h}$  für  $90 \text{ min}$  aus (Beller et al. 1988). Der Propofol-Plasmaspiegel fiel unabhängig von der Infusionsdauer nach  $24$  und  $96 \text{ h}$  gleichartig innerhalb von  $15 \text{ min}$  um ca.  $50 \%$  ab. Nach  $30 \text{ min}$  betrug er ca.  $1 \mu\text{g/ml}$ . In einer Arbeit von Bailie et al. fiel der Propofol-Plasmaspiegel nach  $24 \text{ h}$  Sedierung (mittlere Dosis  $2,58 \text{ mg/kg/h}$ ) innerhalb von  $10 \text{ min}$  nach Beendigung der Sedierung um ca.  $50 \%$  ab (Bailie et al. 1992).

In der Arbeit von Beller et al. waren die Patienten bei einem Plasmaspiegel von  $1 \mu\text{g/ml}$  vollständig erwacht. Shafer et al. ermittelten eine Plasmakonzentration nach Anästhesie mit Propofol für das Erwachen von  $1,07 \mu\text{g/ml}$  (Shafer et al. 1988).

Soltesz et al. führten eine Analgosedierung mit Remifentanyl (durchschnittliche Dosis  $0,17 \mu\text{g/kg/min}$ ) und Propofol (durchschnittliche Dosis  $2,1 \text{ mg/kg/h}$ ) an nicht neurochirurgischen Patienten über  $24 \text{ h}$  durch (Soltesz et al. 2001). Nach Aussetzen der Sedierung fiel der Ramsay-Score innerhalb von  $10 \text{ min}$  von  $3$  auf  $1,5$  ab und innerhalb von  $30 \text{ min}$  erwachten (Ramsay  $< 2$ )  $90 \%$  der Patienten.

Soltesz et al. strebten eine individuell am Bedarf des Patienten orientierte Tiefe der Sedierung an. Im Vergleich mit den Patienten der Verum-Gruppe in der vorliegenden Arbeit dosierten Soltesz et al. Remifentanyl etwas höher und Propofol etwas niedriger. Ausgehend von einem RS  $6$  wiesen die Patienten der Verum-Gruppe  $15 \text{ min}$  nach Aussetzen der Sedierung einen RS  $\leq 4$  auf. Die Befunde von Soltesz et al. sind mit denen der Patienten aus



der Verum-Gruppe im Bezug auf die Veränderung im Ramsay-Score und des zugehörigen Zeitraumes vergleichbar.

Chamorro et al. bestimmten den Sedierungsgrad mit einer modifizierten Glasgow-Coma-Skale (Chamorro et al. 1996). Sie fanden an überwiegend nicht traumatologischen Patienten nach  $81 \pm 25$  h Sedierung mit  $2,8 \pm 1,1$  mg/kg/h Propofol nach tiefer Sedierung eine Aufwachzeit von  $27 \pm 16$  min und nach leichter Sedierung eine Aufwachzeit von  $23 \pm 16$  min. Chamorro et al. machten keine Angaben zu Veränderungen im Sedierungs-Score, seine Befunde sind aber auch mit denen in der Placebo-Gruppe der vorliegenden Studie vergleichbar. Nach 40 h tiefer Sedierung wiesen diese Patienten 23,5 min nach Aussetzen der Sedierung einen  $RS \leq 4$  auf.

Nach Carrasco et al. besteht eine Korrelation zwischen der Dauer der kontinuierlichen Sedierung mit Propofol und der Zeit bis zum vollständigen Erwachen nach Aussetzen der Sedierung von  $r = 0,98$  ( $< 24$  h) und  $r = 0,88$  (24 h bis 7 Tage) (Carrasco 2000).

Barr et al. entwickelten mittels TCI und einem integrierten pharmakokinetischen-pharmakodynamischen Drei-Kompartiment-Modell Leitlinien für die Dosierung von Propofol bei neurologisch nicht beeinträchtigten Intensivpatienten (Barr et al. 2001).

Die Aufwachzeit variierte demnach mit der Tiefe und der Dauer der Sedierung, sowie mit der Körpermasse, wobei Barr et al. leichte ( $RS = 3$ ) und tiefe Sedierung ( $RS = 5$ ) unterschied. Mit einer Genauigkeit von 73 % (beobachteter  $RS \cong$  vorhergesagtem  $RS \pm 1$ ) konnten Propofol-Plasmakonzentrationen und korrespondierender  $RS$  einander zugeordnet werden. Einem  $RS$  von 2, 3, 4 und 5 entsprachen die Plasmaspiegel 0,25; 0,6; 1,0; und 2,0  $\mu\text{g/ml}$ . Die  $EC_{50}$  für einen  $RS$ -6 betrug 2,34  $\mu\text{g/ml}$ . Diese Zuordnungen von Ramsay-Score und Propofol-Plasmakonzentrationen sind mit denen der vorliegenden Arbeit vergleichbar, wenn man annimmt, dass Patienten mit einem neurologischen Defizit zum Erreichen eines definierten Ramsay-Scores eine etwas geringere Propofol-Plasmakonzentration benötigen.

Orientiert man sich an den Arbeiten von Beller et al. (1988) und Bailie et al. (1992), fiel der Propofol-Plasmaspiegel in der vorliegenden Arbeit 10-15 min nach Aussetzen der Sedierung um ca. 50 % auf 0,87  $\mu\text{g/ml}$  (Placebo-Gruppe) bzw. ca. 0,76  $\mu\text{g/ml}$  (Verum-Gruppe) ab und lag dann unterhalb der hypnotischen Schwelle von ca. 1,0  $\mu\text{g/ml}$ . In der o. g. Arbeit von Barr et al. lag ein  $RS$  3-4 bei einem Propofol-Plasmaspiegel von ca. 0,6-1,0  $\mu\text{g/ml}$  vor. Bei mit Beller und Bailie vergleichbarer Dosierung lag auch bei den Patienten der vorliegenden Arbeit nach 15 - 23 min ein  $RS \leq 4$  vor.

Im Vergleich der beiden Gruppen miteinander lagen die UZ bei einem RS von 6, 5 und  $\leq 4$  aufgrund des niedrigeren Propofolplasmaspiegels in der Verum-Gruppe jeweils signifikant früher als in der Placebo-Gruppe. Ein RS 6 bestand auch, wenn ein Patient spontan oder bei der klinischen Untersuchung Beuge - bzw. Strecksynergismen zeigte. Die größte zeitliche Differenz zwischen diskreten RSs innerhalb und im Vergleich der beiden Gruppen bestand zwischen RS 6 in der Placebo-Gruppe (30 min) und RS  $\leq 4$  in der Verum-Gruppe (15 min).

Für die bei der klinischen Untersuchung erhobene GCSC bestand ein mit dem RS vergleichbarer zeitlicher Zusammenhang innerhalb und zwischen den beiden Gruppen. Im Vergleich der beiden Gruppen miteinander lagen die UZ bei einer GCSC  $\leq 9$  und 10 - 12 in der Verum-Gruppe signifikant früher, bei einer GCSC  $\geq 13$  bestand keine signifikante Differenz.

Mit dem vorgenommenen strukturierten Untersuchungsgang wurden Patienten mit einem höheren RS bzw. mit einer niedrigeren GCSC jeweils später untersucht. Postuliert man, dass Patienten mit einem ausgeprägteren neurologischen Defizit zum Erreichen eines definierten RS eine geringere Propofol-Plasmakonzentration benötigen, werden die erhobenen Befunde plausibel. Bei einer mittleren applizierten Propofol-Plasmakonzentration kamen dann nach Aussetzen der Sedierung die Befunde der Patienten mit einem ausgeprägteren neurologischen Defizit zeitlich verzögert zur Geltung, da das Erreichen einer niedrigeren Propofol-Plasmakonzentration etwas mehr Zeit benötigte.

Die aufgeführten Daten zeigen, dass bei den untersuchten Patienten nach einer Analgosedierung mit Propofol und Remifentanyl ca. 15 min nach Aussetzen der Sedierung ein RS  $\leq 4$  und eine GCSC  $\geq 13$  erwartet werden kann. Zu einem späteren Zeitpunkt ist ein höherer RS bzw. eine niedrigere GCSC zu erwarten. Bei einem RS  $\leq 4$  reagiert der Patient rasch auf leichte Stimulation und öffnet hierbei ggf. kurz die Augen. Patienten mit einer GCSC  $\geq 13$  öffnen auf Ansprache bzw. auf Schmerzreiz die Augen. Mit der hier vorgenommenen Dosierung von Propofol und Remifentanyl kann ca. 15 min nach Aussetzen der Analgosedierung erwartet werden, dass der Patient auf leichte Stimulation bzw. Schmerzreiz die Augen öffnet.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Remifentanyl relativ niedrig dosiert wurde. Orientiert man sich an der von Fechner beschriebenen additiven Pharmakodynamik, so trägt eine Erhöhung der Dosis von Remifentanyl zu einer Reduktion der Dosis von Propofol bei. Hierdurch kann die zu erwartende Aufwachzeit weiter reduziert werden.

### 5.5 Bemerkungen zu den Patienten

Die ersteintreffenden Notärzte fanden die akut erkrankten Patienten im Mittel mit einer GCS von 8 (6/12) vor. Die Indikation zur Intubation und Beatmung besteht bei einer GCS < 8, einer Sauerstoffsättigung < 85 % mit einer Atemfrequenz < 5 - 7 oder > 30 min<sup>-1</sup> (Hennes et al. 1999). Die Intubation der Patienten erfolgte durch den Notarzt oder durch den diensthabenden Anästhesisten vor der durchzuführenden Primärdiagnostik, sodass perioperativ 75,6 % der Patienten beatmet auf die anästhesiologische Intensivstation aufgenommen wurden.

Mit dem ersten Aufwachversuch wurde die GCSC mit 4 – 18 Scorepunkten erhoben und zur Ermittlung des Apache II Scores verwendet. Dieser betrug bei den Patienten der vorliegenden Studie ohne signifikanten Unterschied im Mittel 23 (21/26). Die mittels Apache II berechnete wahrscheinliche Krankenhausmortalität betrug bei einem Score von 23 für postoperative Patienten ca. 29 % (Knaus et al. 1985). Die Mortalität in der vorliegenden Studie, welche sich nur auf den Aufenthalt auf der Intensivstation bezieht, betrug 14,63 % (Placebo-Gruppe 20 %, Verum-Gruppe 9,52 %).

AIS, ICB und SAB kamen annähernd gleich häufig in beiden Gruppen vor. Tabelle 9 verdeutlicht, dass die drei Grunderkrankungen nicht immer allein, sondern auch in Kombination auftraten. Kombinationen konnten primär wie z.B. bei der ICB und SAB vorkommen, aber auch sekundär als Komplikation einer konservativen oder operativen Therapie.

Patienten der Verum-Gruppe wurden mehr als doppelt so häufig osteoplastisch/ osteoklastisch trepaniert. Die neurochirurgische Indikation zur Trepanation wurde in der Verum-Gruppe bei 12 von 15 Patienten mit ICB gestellt, hingegen nur bei sechs von 13 Patienten aus der Placebo-Gruppe. Alle drei Patienten mit AIS in der Verum-Gruppe erhielten eine Trepanation, hingegen nur ein Patient von vier in der Placebo-Gruppe.

Die Evaluierung der Schmerzen der tief sedierten und neurologisch beeinträchtigten Patienten ist auch während der Aufwachphase häufig nur indirekt möglich. Die Indikation zur Therapie mit Nichtopioidanalgetika wurde daher nach der klinischen Erfahrung der Pflegekräfte und des diensthabenden Anästhesisten gestellt. Zumindest nach elektiver Kraniotomie haben wache und kooperative Patienten unter einer Analgesie mit Codein keine bis milde Schmerzen (Quiney et al. 1996). In der vorliegenden Studie erhielten die Patienten im Beobachtungszeitraum ohne signifikanten Unterschied zu 40 % (Placebo-Gruppe) bzw. zu 28 % (Verum-Gruppe) eine Analgesie mit Metamizol. Hilfestellung bei der Beurteilung

von Schmerzen sedierter Patienten kann die von Payen et al. vorgestellte Behavioral Pain Scale bieten. Die Quantifizierung der Schmerzintensität wird dabei anhand der Kriterien Gesichtsausdruck, Bewegung der oberen Extremität und Adaptation an das Beatmungsgerät vorgenommen (Payen et al. 2001).

Die Patienten beider Gruppen wurden ohne signifikanten Unterschied in guter Übereinstimmung mit der Literatur inklusive Entwöhnung vom Respirator im Mittel neun Tage beatmet. Rabinstein und Wijdicks fanden bei einer retrospektiven Untersuchung bei überlebenden Patienten eines AIS eine durchschnittliche Beatmungsdauer von  $11 \pm 19$  Tagen unabhängig von der Qualität des Outcomes (Rabinstein und Wijdicks 2004). Teoh et al. fanden in einer retrospektiven Untersuchung zur Rolle der frühen Tracheotomie an überwiegend nicht traumatologischen neurochirurgischen Patienten einer Intensivstation eine durchschnittliche Beatmungsdauer von  $13,5 \pm 6,3$  Tagen (Teoh et al. 2001). Mayer et al. untersuchten retrospektiv Kosten und Outcome beatmeter Patienten mit Schlaganfall und stellten eine durchschnittliche Beatmungsdauer von  $7,7 \pm 10,5$  Tage fest (Mayer et al. 2000).

83 % der Patienten in der vorliegenden Studie wurden mit in beiden Gruppen vergleichbarer Häufigkeit im Mittel nach fünf Tagen tracheotomiert. In der Arbeit von Teoh et al. (2001) wurden Patienten mit einer GCS von  $6,3 \pm 2,9$  bei Aufnahme auf die Intensivstation nach  $5,3 \pm 1,7$  Tagen tracheotomiert. Diese Patienten erholten sich im Vergleich zu erst nach  $10,6 \pm 2,7$  Tagen tracheotomierten Patienten schneller von einer nosokomialen Pneumonie, hatten eine kürzere Beatmungsdauer und eine geringere Inzidenz von tracheobronchialer Kolonisation mit pathogenen Keimen.

In der Arbeit von Rabinstein und Wijdicks (2004) korrelierte die frühe Tracheotomie bei Patienten mit AIS mit einer geringeren Inzidenz pulmonaler Komplikationen, einem kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation und im Krankenhaus.

Die Liegedauer der Patienten auf der Intensivstation in der vorliegenden Studie betrug im Mittel 19 Tage, sie unterschied sich nicht signifikant zwischen der Placebo-Gruppe mit 14,5 Tagen und der Verum-Gruppe mit 21 Tagen.

In der vorliegenden Studie sind beide Patientengruppen hinsichtlich ihrer initialen GCS, des Apache II Scores, der Häufigkeit von AIS, ICB und SAB, der Beatmungsdauer und der Häufigkeit der Tracheotomie vergleichbar.

Patienten der Verum-Gruppe erhielten jedoch mehr als doppelt so häufig eine osteoplastische/-klastische Trepanation des Schädels und lagen sieben Tage (n.s.) länger auf der In-

tensivstation als Patienten der Placebo-Gruppe. Hingegen lag die Mortalität in der Placebo-Gruppe bei 20 % gegenüber 9,52 % in der Verum- Gruppe.

## 5.6 Methodenkritik

Die Patienten wurden nach durchgeführter Diagnostik und nach ggf. operativer Versorgung in die Studie eingeschlossen. Zur neurochirurgischen Versorgung ist an unserer Klinik die TIVA mit Propofol und Remifentanyl Standard. Im Einzelfall obliegt die Auswahl der zur Narkose verwendeten Medikamente allerdings dem diensthabenden Facharzt für Anästhesie. Anstelle von Remifentanyl kann auch Sufentanyl als Opioid zur TIVA verwendet worden sein.

Der erste AWV wurde in der Placebo-Gruppe 18 h bzw. in der Verum-Gruppe 14 h nach Einschluss in die Studie vorgenommen. Ein Einfluss von Sufentanyl mit einer Eliminationshalbwertszeit von 2,5 h auf das Aufwachverhalten der Patienten ist nach diesem Zeitraum nicht anzunehmen. Der Einfluss der Operationsdauer und der in diesem Zeitraum applizierten Medikamente auf das Aufwachverhalten der Patienten wurde nicht untersucht. Art und Häufigkeit des Schlaganfalles (AIS, ICB und SAB) und damit auch die Anzahl einer länger dauernden Operation, wie z.B. das Clipping eines Aneurysmas, ist in beiden Gruppen vergleichbar. Der Einfluss der Operationsdauer auf die Aufwachzeit wird daher auch in beiden Gruppen ein vergleichbarer sein.

Das Körpergewicht der Patienten wurde mit Hilfe der anwesenden Pflegekräfte geschätzt. Hierdurch kann es zu zufälligen Fehlern mit verminderter Präzision bei der Berechnung der Dosis für die applizierten Medikamente gekommen sein.

Zur Beurteilung des pharmakodynamischen Effektes von Propofol zum Zeitpunkt der klinischen Untersuchung ist die Kenntnis des Plasmaspiegels hilfreich. Der Propofol-Plasmaspiegel wurde in der vorliegenden Studie nicht bestimmt. Dies ist eine methodische Schwäche.

Zur Überwachung von Analgesie und Sedierung beatmeter Intensivpatienten ist bislang kein "gold standard" etabliert worden (Schaffrath et al. 2004). Die Qualität der Analgosedierung wurde in der vorliegenden Studie mit dem in zahlreichen Studien angewendeten Ramsay-Score und der modifizierten Glasgow-Coma-Skale beurteilt (Ramsay et al. 1974, Cook und Palma 1989). Während der AWV dienten beide Scores dazu, den Grad der Wachheit und Kooperativität festzustellen.

Beide Scalen stellen subjektive Scalen dar. Ein objektiver neurophysiologischer Parameter für die Wirkung von Anästhetika sind akustisch evozierte Potenziale (AEP) mittlerer Latenz. Sie zeigen eine dosisabhängige Modulation durch Anästhetika (Schmidt und Bischoff 2004). Für den Ramsay-Score haben Schulte-Tamburen et al. im Vergleich zu anderen etablierten Sedierungsscores die beste Korrelation mit den AEPs mittlerer Latenz gefunden (Schulte-Tamburen et al. 1999).

Für den RS besteht eine gute Korrelation zwischen unterschiedlichen Untersuchern von 0,79 und für die GCSC von 0,94. Die GCSC bietet eine gute Validität und Reliabilität und der RS wird neben anderen Scores für die klinische Anwendung bevorzugt empfohlen. Die exakte Anwendung dieser Scores stellt einen ausschlaggebenden Faktor für die Qualität der Sedierung dar (Carrasco 2000).

Die klinische Untersuchung der Patienten wurde, wie in Kapitel 3.3.5 beschrieben, strukturiert, vorgenommen. Die Entscheidung, wann mit der Untersuchung begonnen wurde, war von einem subjektiven Faktor beeinflusst, wenn nur indirekte Zeichen für das Erwachen wie gezielte oder ungezielte Bewegungen vorlagen. Bei eindeutig gezielten Bewegungen wurde in der beschriebenen Weise mit der Untersuchung begonnen. Schwieriger war es dagegen, wenn die spontanen Bewegungen des Patienten nicht sicher einer gezielten bzw. ungezielten Bewegung zugeordnet werden konnten. In solchen Situationen wurde zunächst abgewartet, um die Qualität der spontanen Bewegung besser einschätzen zu können.

Einen indirekten Hinweis für das Ausmaß dieses subjektiven Faktors stellt der Vergleich der UZ innerhalb der Verum-Gruppe zwischen dem ersten und zweiten AWW dar. Bei beiden AWW wurde die klinische Untersuchung im Mittel nach 20 min begonnen. Da es sich bei beiden AWW um die gleichen Patienten handelte, darf die zeitliche Übereinstimmung als Indiz für eine uniforme Vorgehensweise des Untersuchers gewertet werden. Der subjektive Faktor erscheint zumindest in der Verum-Gruppe von geringer klinischer Relevanz zu sein.

In der Placebo-Gruppe fand die Untersuchung im ersten AWW nach 26 (20/30) min und im zweiten AWW nach 30 (21/30) min statt. Die Zeitdifferenz von 4 min kann Ausdruck eines subjektiven Faktors, einer Veränderung des neurologischen Status der Patienten oder auch einer länger dauernden Elimination von Propofol sein.

Die klinische Untersuchung erfolgte spätestens 30 min nach Aussetzen der Sedierung. In der Verum-Gruppe wurden Patienten mit einem RS 6 nach 25 (20/30) min und mit einer GCSC  $\leq 9$  nach 20 (18/30) min untersucht. Im Mittel lagen in dieser Gruppe alle UZ innerhalb des vorgesehenen Untersuchungsintervalls. Hingegen lagen die UZ in der Placebo-

Gruppe für Patienten mit einem RS 5 und 6, sowie einer GCSC  $\leq 9$  im Mittel bei 30 min. Ein längeres Untersuchungsintervall von z.B. 60 min hätte hier ggf. zu einer weiteren Differenzierung der Befunde geführt.

## 5.7 Implikationen für die Praxis

Zur perioperativen Analgosedierung von beatmeten Patienten mit Schlaganfall (AIS, ICB und SAB) hat Remifentanyl im Vergleich zu anderen Opioiden die günstigsten pharmakokinetischen Eigenschaften. Eine Alternative zu Propofol wäre das Benzodiazepin Midazolam. In zahlreichen Studien wurde jedoch für Propofol eine kürzere Aufwachzeit und Extubationszeit bei vergleichbarer Qualität der Sedierung beschrieben (Sanchez-Izquierdo-Riera et al. 1998, Hall et al. 2001, Magarey 2001).

Die Kombination aus Propofol und Remifentanyl erscheint zur Analgosedierung von Schlaganfallpatienten unter dem Aspekt der täglichen bzw. geplanten neurologischen Untersuchung am günstigsten zu sein. Das rasche Abklingen des pharmakodynamischen Effektes der beiden Medikamente in der Aufwachphase kann aber zu einer ausgeprägten sympathikoadrenergen Reaktion mit Ausbildung einer arteriellen Hypertension und Anstieg des CPP führen. Der ansteigende CPP stellt vor allem bei gestörter zerebraler Autoregulation ein Risiko für die Entstehung eines sekundären Hirnschadens dar.

Die nach intrakranieller Chirurgie hauptsächlich gefürchtete Komplikation ist die Entwicklung eines intrakraniellen Hämatoms und die Ausbildung eines vasogenen Hirnödems. Risikofaktoren für das intrakranielle Hämatom sind neben einer gestörten Blutgerinnung und einer notfallmäßigen operativen Versorgung die postoperative Hypertension (Bruder und Ravussin 1999, Basali et al. 2000).

Um den Effekt der sympathikoadrenergen Reaktion am Herz-Kreislauf-System zu dämpfen, besteht die Möglichkeit, die Remifentanyl-Infusion bei Aussetzen der Sedierung in niedriger Dosis zunächst weiterzuführen. Bei einer Remifentanyl-Infusion mit  $0,02 \mu\text{g/kg/min}$  ist in der Arbeit von Cavaliere et al. der Adrenalin-Plasmaspiegel bei erwachsenen Intensivpatienten mit einem RS 2 um 33 % reduziert (Cavaliere et al. 2002). Eine weitere Option zur Reduktion des Effektes eines ansteigenden Sympathikotonus auf das Herz-Kreislauf-System stellt die  $\beta$ -Blockade in der Aufwachphase dar (Lim et al. 2000).

Darüber hinaus hatten Grillo et al. gezeigt, dass auch der CBF durch eine  $\beta$ -Blockade in der Aufwachphase signifikant gesenkt werden kann (Grillo et al. 2003).

Eine rasche neurologische Befundkontrolle nach Aussetzen der Sedierung ist möglich, wenn bei definiertem pharmakodynamischen Effekt (RS 6) eine optimale Kombination der Dosis von Remifentanyl und Propofol zur Sedierung verwendet wird. Eine optimale Kombination ist mit der remifentanylbasierten Analgosedierung gegeben, wobei die zusätzlich notwendige Dosis an Propofol mittels TCI bis zu einem RS 6 titriert werden kann.

Muellejans et al. haben an hauptsächlich kardiochirurgischen Patienten mit einer opioidbasierten Analgosedierung für Remifentanyl und Fentanyl eine vergleichbare hämodynamische Stabilität ermittelt (Muellejans et al. 2004). Die meisten Patienten ihrer Multicenterstudie benötigten für eine optimale Sedierung zusätzlich kein Propofol. Auch in der Multicenterstudie von Karabinis et al. an Patienten nach Schädel-Hirntrauma oder intrakranieller Chirurgie zeigte die opioidbasierte Analgosedierung mit Remifentanyl (mittlere Dosis 0,25 µg/kg/min) im Vergleich zu Fentanyl und Morphin, sowie im Vergleich zur hypnotikabasierten Analgosedierung eine vergleichbare Stabilität der Hämodynamik und der zerebralen Hämodynamik (Karabinis et al. 2004). 90 % der mit Remifentanyl sedierten Patienten benötigten zum Erreichen des Sedierungszieles (Sedation-Agitation Scale 1 - 3) zusätzlich Propofol in einer mittleren Dosierung von 1,93 mg/kg/h. Vor der täglichen neurologischen Untersuchung wurde primär Remifentanyl und sekundär Propofol stufenweise nach der Erfahrung des Untersuchers bis zu einem Stadium reduziert, in dem eine neurologische Untersuchung möglich war. Diese wurde dann im Mittel nach 21 min (1. Tag) und 27 min (2. und 3. Tag) durchgeführt. Durch die remifentanylbasierte Analgosedierung war ein signifikant schnelleres und genauer vorhersagbares Aufwachen der neurochirurgischen Patienten möglich als mit allen anderen Konzepten.

Zur Analgosedierung von postoperativen Patienten nach Schlaganfall kann anhand der vorliegenden Daten folgende Vorgehensweise empfohlen werden:

- primäre Applikation von Remifentanyl unter Ausnutzung des gesamten Dosierungsbereiches
- sekundäre Titration von Propofol mittels TCI bis zur gewünschten Sedierungstiefe
- Applikation von Noradrenalin zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden CPP von  $\geq 70$  mmHg
- zur Dämpfung der sympathikoadrenergen Reaktion in der Aufwachphase:
  - weitere Applikation von Remifentanyl in niedriger Dosierung
  - Applikation eines  $\beta$ -Blockers



Mit dieser Vorgehensweise ist einerseits eine effektive Stressreduktion und andererseits eine rasche Detektion eines unter Sedierung eingetretenen sekundären Hirnschadens, ggf. durch mehrmalige tägliche Kontrolle des neurologischen Befundes, möglich. Diagnostische Maßnahmen, wie z.B. das kraniale Computertomogramm, können reduziert werden und Neurochirurgen können früher therapeutische Entscheidungen treffen.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Alkire MT, Haier RJ, Barker SJ, Shah NK, Wu JC, Kao YJ. 1995. Cerebral metabolism during propofol anesthesia in humans studied with positron emission tomography. *Anesthesiology*, 82 (2):393-403.
- 2 Andel H, Felfernig M, Knabl J, Andel D, Kapral S, Zimpfer M. 2000. Erste Erfahrungen mit der Langzeitanwendung von Remifentanyl auf der Intensivpflegestation für Brandverletzte. *Anästh Intensivmed*, 41 (9):674-8.
- 3 Aschoff A, Steiner T. 1999. Messung von Hirndruck und Perfusionsdruck. In: Schwab S, Krieger D, Müllges W, Hamann G, Hacke W, Hrsg. *Neurologische Intensivmedizin*. Erste Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 271-303.
- 4 Bailie GR, Cockshott ID, Douglas EJ, Bowles BJ. 1992. Pharmacokinetics of propofol during and after long-term continuous infusion for maintenance of sedation in ICU patients. *Br J Anaesth*, 68 (5):486-91.
- 5 Baker KZ, Ostapkovich N, Sisti MB, Warner DS, Young WL. 1997. Intact cerebral blood flow reactivity during remifentanyl/nitrous oxide anesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol*, 9 (2):134-40.
- 6 Balkin TJ, Braun AR, Wesensten NJ, Jeffries K, Varga M, Baldwin P, Belenky G, Herscovitch P. 2002. The process of awakening: a PET study of regional brain activity patterns mediating the re-establishment of alertness and consciousness. *Brain*, 125 (10):2308-19.
- 7 Barr J, Egan TD, Sandoval NF, Zomorodi K, Cohane C, Gambus PL, Shafer SL. 2001. Propofol dosing regimens for ICU sedation based upon an integrated pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Anesthesiology*, 95 (2):324-33.
- 8 Barron HV, Rundle AC, Gore JM, Gurwitz JH, Penney J. 2000. Intracranial hemorrhage rates and effect of immediate beta-blocker use in patients with acute myocardial infarction treated with tissue plasminogen activator. Participants in the National Registry of Myocardial Infarction-2. *Am J Cardiol*, 85 (3):294-8.
- 9 Basali A, Mascha EJ, Kalfas I, Schubert A. 2000. Relation between perioperative hypertension and intracranial hemorrhage after craniotomy. *Anesthesiology*, 93 (1):48-54.
- 10 Beller JP, Pottecher T, Lugnier A, Mangin P, Otteni JC. 1988. Prolonged sedation with propofol in ICU patients: recovery and blood concentration changes during periodic interruptions in infusion. *Br J Anaesth*, 61 (5):583-8.
- 11 Borgeat A, Wilder-Smith OH, Suter PM. 1994. The nonhypnotic therapeutic applications of propofol. *Anesthesiology*, 80 (3):642-56.

- 12 Braun AR, Balkin TJ, Wesenten NJ, Carson RE, Varga M, Baldwin P, Selbie S, Belenky G, Herscovitch P. 1997. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H<sub>2</sub> <sup>15</sup>O PET study. *Brain*, 120: 1173-97.
- 13 Bruder N, Pellissier D, Grillo P, Gouin F. 2002. Cerebral hyperemia during recovery from general anesthesia in neurosurgical patients. *Anesth Analg*, 94 (3):650-4.
- 14 Bruder N, Ravussin P. 1999. Recovery from anesthesia and postoperative extubation of neurosurgical patients: a review. *J Neurosurg Anesthesiol*, 11 (4):282-93.
- 15 Bruder N, Stordeur JM, Ravussin P, Valli M, Dufour H, Bruguerolle B, Francois G. 1999. Metabolic and hemodynamic changes during recovery and tracheal extubation in neurosurgical patients: immediate versus delayed recovery. *Anesth Analg*, 89 (3):674-8.
- 16 Carrasco G. 2000. Instruments for monitoring intensive care unit sedation. *Crit Care*, 4 (4):217-25.
- 17 Cavaliere F, Antonelli M, Arcangeli A, Conti G, Costa R, Pennisi MA, Proietti R. 2002. A low-dose remifentanyl infusion is well tolerated for sedation in mechanically ventilated, critically-ill patients. *Can J Anaesth*, 49 (10):1088-94.
- 18 Chamorro C, de Latorre FJ, Montero A, Sanchez-Izquierdo JA, Jareno A, Moreno JA, Gonzalez E, Barrios M, Carpintero JL, Martin-Santos F, Otero B, Ginestal R. 1996. Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med*, 24 (6):932-9.
- 19 Cook S, Palma O. 1989. Propofol as a Sole Agent for Prolonged Infusion in Intensive Care. *J. Drug Dev.*, 2 (Suppl. 2):65-67.
- 20 Dawson SL, Panerai RB, Potter JF. 2003. Serial changes in static and dynamic cerebral autoregulation after acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 16 (1):69-75.
- 21 Engelhard K, Werner C, Mollenberg O, Kochs E. 2001. Effects of remifentanyl/propofol in comparison with isoflurane on dynamic cerebrovascular autoregulation in humans. *Acta Anaesthesiol Scand*, 45 (8):971-6.
- 22 Fantoni A, Ripamonti D. 1997. A non-derivative, non-surgical tracheostomy: the translaryngeal method. *Intensive Care Med*, 23: 386-92.
- 23 Fechner J, Hering W, Ihmsen H, Palmaers T, Schuttler J, Albrecht S. 2003. Modeling the pharmacodynamic interaction between remifentanyl and propofol by EEG-controlled dosing. *Eur J Anaesthesiol*, 20 (5):373-9.

- 24 Fiset P, Paus T, Daloze T, Plourde G, Meuret P, Bonhomme V, Hajj-Ali N, Backman SB, Evans AC. 1999. Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study. *J Neurosci*, 19 (13):5506-13.
- 25 Fresenius M, Heck M. 2001. Analgosedierung. In: Fresenius M, Heck M, Hrsg. *Repetitorium Intensivmedizin*. Erste Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 111-4.
- 26 Fulton B, Sorkin EM. 1995. Propofol. An overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation. *Drugs*, 50 (4):636-57.
- 27 Gralow I, Zander J. 1994. Schmerztherapie und Langzeitsedierung. In: Lawin P, Hrsg. *Praxis der Intensivbehandlung*. Sechste Aufl. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 567-75.
- 28 Grillo P, Bruder N, Auquier P, Pellissier D, Gouin F. 2003. Esmolol blunts the cerebral blood flow velocity increase during emergence from anesthesia in neurosurgical patients. *Anesth Analg*, 96 (4):1145-9.
- 29 Grond M, Krieger D, Busse O, Hacke W. 1999. Zerebrale Ischämie. In: Schwab S, Krieger D, Müllges W, Hamann G, Hacke W, Hrsg. *Neurologische Intensivmedizin*. Erste Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 329-66.
- 30 Hall RI, Sandham D, Cardinal P, Tweeddale M, Moher D, Wang X, Anis AH. 2001. Propofol vs midazolam for ICU sedation: a Canadian multicenter randomized trial. *Chest*, 119 (4):1151-9.
- 31 Heck M, Fresenius M. 1998. Opiode. In: Heck M, Fresenius M, Hrsg. *Repetitorium Anästhesiologie*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 47-64.
- 32 Hennes HJ, Heid F, Steiner T. 1999. Preclinical treatment of patients with stroke. *Anaesthesist*, 48 (12):858-70.
- 33 Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. 1992. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*, 76 (3):334-41.
- 34 Iwakiri H, Nagata O, Matsukawa T, Ozaki M, Sessler DI. 2003. Effect-site concentration of propofol for recovery of consciousness is virtually independent of fentanyl effect-site concentration. *Anesth Analg*, 96 (6):1651-5.
- 35 Jantzen JP. 2000. Zerebrale Pharmakodynamik der Anästhetika. In: Jantzen JP, Löffler WH, Hrsg. *Neuroanaesthesie. Grundlagen - Klinik - Neuromonitoring - Intensivmedizin*. Erste Aufl. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 105-20.
- 36 Jaskulka R, Weinstabl C, Schedl R. 1993. The course of intracranial pressure during respirator weaning after severe craniocerebral trauma. *Unfallchirurg*, 96 (3):138-41.

- 37 Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst R, Baughman V, Glass PS. 1997. Dose comparison of remifentanyl and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology*, 87 (2):253-9.
- 38 Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, Komnos A, Soukup J, Speelberg B, Kirkham AJ. 2004. Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]. *Crit Care*, 8 (4):R268-80.
- 39 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13 (10):818-29.
- 40 Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann KG, von Stockert TR. 1998. A prospective community-based study of stroke in Germany -- The Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3 and 12 months. *Stroke*, 29 (12):2501-6.
- 41 Larsen R. 1999. Opioide. In: Larsen R, Hrsg. *Anästhesie*. Sechste Aufl. München Wien Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 100-6.
- 42 Lim SH, Chin NM, Tai HY, Wong M, Lin TK. 2000. Prophylactic esmolol infusion for the control of cardiovascular responses to extubation after intracranial surgery. *Ann Acad Med Singapore*, 29 (4):447-51.
- 43 Löffler WH. 2000. Intensivmedizinische Behandlung des neurochirurgischen Patienten. In: Jantzen JP, Löffler WH, Hrsg. *Neuroanaesthesie. Grundlagen - Klinik - Neuromonitoring - Intensivmedizin*. Erste Aufl. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 474-93.
- 44 Lorenz IH, Kolbitsch C, Hinteregger M, Bauer P, Spiegel M, Luger TJ, Schmidauer C, Streif W, Pfeiffer KP, Benzer A. 2003. Remifentanyl and nitrous oxide reduce changes in cerebral blood flow velocity in the middle cerebral artery caused by pain. *Br J Anaesth*, 90 (3):296-9.
- 45 Lorenz IH, Kolbitsch C, Schocke M, Kremser C, Zschiegner F, Hinteregger M, Felber S, Hormann C, Benzer A. 2000. Low-dose remifentanyl increases regional cerebral blood flow and regional cerebral blood volume, but decreases regional mean transit time and regional cerebrovascular resistance in volunteers. *Br J Anaesth*, 85 (2):199-204.
- 46 Lowrie A, Johnston PL, Fell D, Robinson SL. 1992. Cardiovascular and plasma catecholamine responses at tracheal extubation. *Br J Anaesth*, 68 (3):261-3.
- 47 MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. 1990. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, 335 (8692):765-74.

- 48 Magarey JM. 2001. Propofol or midazolam--which is best for the sedation of adult ventilated patients in intensive care units? A systematic review. *Aust Crit Care*, 14 (4):147-54.
- 49 Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. 1991. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*, 67 (1):41-8.
- 50 Martin J, Bäsell K, Bürkle H, Hommel J, Huth G, Kessler P, Kretz FJ, Putensen C, Quintel M, Tonner P, Tryba M, Scholz J, Schüttler J, Wappler F, Spies C. 2005. Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin. S2-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anästh Intensivmed*, 46 (Supplement 1):1-20.
- 51 Martin J, Messelken M, Dieterle-Paterakis R. 2003. SeSAM - Sequenzielles Sedierungs und Analgesie Management in der Intensivmedizin. In: Martin J, Messelken M, Dieterle-Paterakis R, Hrsg. Göppinger Reihe. Vierte Aufl. München Wien New York: W. Zuckschwerdt Verlag, 1-59.
- 52 Martin J, Parsch A, Franck M, Wernecke KD, M. F, Spies C. 2005. Practice of sedation and analgesia in German intensive care units: results of a national survey. *Crit Care*, 9 (2):117-123.
- 53 Mayer SA, Copeland D, Bernardini GL, Boden-Albala B, Lennihan L, Kossoff S, Sacco RL. 2000. Cost and outcome of mechanical ventilation for life-threatening stroke. *Stroke*, 31 (10):2346-53.
- 54 McKeage K, Perry CM. 2003. Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs*, 17 (4):235-72.
- 55 McMurray TJ, Johnston JR, Milligan KR, Grant IS, Mackenzie SJ, Servin F, Janvier G, Glen JB. 2004. Propofol sedation using Diprifusor target-controlled infusion in adult intensive care unit patients. *Anaesthesia*, 59 (7):636-41.
- 56 Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FH, Burm AG, Bovill JG, Vuyk J. 2003. Propofol reduces perioperative remifentanyl requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanyl-propofol interactions. *Anesthesiology*, 99 (2):347-59.
- 57 Motsch J, Roggenbach J. 2004. Propofol-Infusionssyndrom. *Anaesthesist*, 53 (10):1009-24.
- 58 Muellejans B, Lopez A, Cross MH, Bonome C, Morrison L, Kirkham AJ. 2004. Remifentanyl versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, double-blind controlled trial [ISRCTN43755713]. *Crit Care*, 8 (1):R1-R11.
- 59 Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Obara H. 1995. Fentanyl attenuates cardiovascular responses to tracheal extubation. *Acta Anaesthesiol Scand*, 39 (1):85-9.
- 60 Paris A, Scholz J, von Knobelsdorf G, Tonner PH, Schulte Esch J. 1998. The Effect of Remifentanyl on Cerebral Blood Flow Velocity. *Anesth Analg*, 87 (3):569-73.

- 61 Payen J, Bru O, Bosson J, Lagraste A, Novel E, Deschaux I, Lavagne P, Jacquot C. 2001. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med*, 29 (12):2258-63.
- 62 Pfenninger E, Himmelseher S. 2000. Zerebraler Perfusionsdruck. In: Jantzen JP, Löffler WH, Hrsg. *Neuroanaesthesie. Grundlagen - Klinik - Neuromonitoring - Intensivmedizin*. Erste Aufl. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 145-55.
- 63 Piepenbrock S, Zuzan O. 2000. Anästhesie für diagnostische und therapeutische neuroradiologische Eingriffe. In: Jantzen JP, Löffler W, Hrsg. *Neuroanaesthesie. Grundlagen - Klinik - Neuromonitoring - Intensivmedizin*. Erste Aufl. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 383-417.
- 64 Powers WJ, Zazulia AR, Videen TO, Adams RE, Yundt KD, Aiyagari V, Grubb RL, Jr., Diringer MN. 2001. Autoregulation of cerebral blood flow surrounding acute (6 to 22 hours) intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 57 (1):18-24.
- 65 Quiney N, Cooper R, Stoneham M, Walters F. 1996. Pain after craniotomy. A time for reappraisal ?. *Br J Neurosurg*, 10 (3):295-9.
- 66 Rabinstein AA, Wijdicks EF. 2004. Outcome of survivors of acute stroke who require prolonged ventilatory assistance and tracheostomy. *Cerebrovasc Dis*, 18 (4):325-31.
- 67 Rahn KH, Barenbrock M, Hausberg M. 1999. The sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension. *J Hypertens*, 17 (Suppl 3): 11-4.
- 68 Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. 1974. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J*, 2 (920):656-9.
- 69 Reeker W, Böhrer H. 1999. Sedierung und Analgesie. In: Schwab S, Krieger D, Müllges W, Hamann G, Hacke W, Hrsg. *Neurologische Intensivmedizin*. Erste Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 876-93.
- 70 Reinhold P, Kraus G, Schluter E. 1998. Propofol for anesthesia and short-term sedation. The final word on use in children under three years. *Anaesthesist*, 47 (3):229-37.
- 71 Sanchez-Izquierdo-Riera JA, Caballero-Cubedo RE, Perez-Vela JL, Ambros-Checa A, Cantalapiedra-Santiago JA, Alted-Lopez E. 1998. Propofol versus midazolam: safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. *Anesth Analg*, 86 (6):1219-24.
- 72 Schaffrath E, Kuhlen R, Tonner PH. 2004. Analgesia and sedation in intensive care medicine. *Anaesthesist*, 53 (11):1111-32.
- 73 Schellinger PD, Steiner T. 1998. Emergency and intensive care treatment after stroke. Recommendations of the European Consensus Group. *Nervenarzt*, 69 (6):530-9.

- 74 Schmidt GN, Bischoff P. 2004. Neuromonitoring for estimating the depth of narcosis. *AINS*, 39 (1):33-63.
- 75 Scholz J, Steinfath M. 2001. Analgesie und Sedierung beim kritisch Kranken. In: Van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M, Hrsg. *AINS Band 2: Intensivmedizin*. Erste Aufl. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 467-478.
- 76 Schulte-Tamburen AM, Scheier J, Briegel J, Schwender D, Peter K. 1999. Comparison of five sedation scoring systems by means of auditory evoked potentials. *Intensive Care Med*, 25 (4):377-82.
- 77 Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF. 1988. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology*, 69 (3):348-56.
- 78 Sliwka U. 2002. Aspekte der Diagnostik, der Akut- und Intensivtherapie des Schlaganfalls. *Ärzteblatt Thüringen*, 13 (3):139.
- 79 Soehle M, Czosnyka M, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. 2004. Continuous assessment of cerebral autoregulation in subarachnoid hemorrhage. *Anesth Analg*, 98 (4):1133-9.
- 80 Sohn YH. 1998. Cerebral hemodynamic changes induced by sympathetic stimulation tests. *Yonsei Med J*, 39 (4):322-7.
- 81 Soltesz S, Biedler A, Silomon M, Schopflin I, Molter GP. 2001. Recovery after remifentanyl and sufentanyl for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery. *Br J Anaesth*, 86 (6):763-8.
- 82 Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. 1993. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*, 328 (5):303-7.
- 83 Sonntag H. 1995. Intravenöse Hypnotika und Anästhetika. In: Doenicke A, Kettler D, List WF, Radke J, Tarnow J, Hrsg. *Anästhesie*. Siebte Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 55-92.
- 84 Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, Kohlhausen S. 1987. Effect of Disoprivan (propofol) on the circulation and oxygen consumption of the brain and CO<sub>2</sub> reactivity of brain vessels in the human. *Anaesthesist*, 36 (2):60-5.
- 85 Teoh WH, Goh KY, Chan C. 2001. The role of early tracheostomy in critically ill neurosurgical patients. *Ann Acad Med Singapore*, 30 (3):234-8.
- 86 Thiel H, Roewer N. 2004a. Intravenöse Hypnotika und Sedativa. In: Thiel H, Roewer N, Hrsg. *Anästhesiologische Pharmakotherapie, Allgemeine und spezielle Pharmakologie in Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie*. Erste Aufl. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 107-41.



- 87 Thiel H, Roewer N. 2004b. Opioide. In: Thiel H, Roewer N, Hrsg. Anästhesiologische Pharmakotherapie, Allgemeine und spezielle Pharmakologie in Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie. Erste Aufl. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 172-91.
- 88 Tipps LB, Coplin WM, Murry KR, Rhoney DH. 2000. Safety and feasibility of continuous infusion of remifentanyl in the neurosurgical intensive care unit. Neurosurgery, 46 (3):596-602.
- 89 Weimar C, Diener HC. 2003. Diagnose und Therapie der Schlaganfallbehandlung in Deutschland. Ergebnisse der deutschen Schlaganfalldatenbank. Deutsches Ärzteblatt, 100 (4):2576-82.
- 90 Wilhelm B, Giedke H, Ludtke H, Bittner E, Hofmann A, Wilhelm H. 2001. Day-time variations in central nervous system activation measured by a pupillographic sleepiness test. J Sleep Res, 10 (1):1-7.
- 91 Wilhelm W, Wrobel M, Kreuer S, Larsen R. 2003. Remifentanyl. An update. Anaesthesist, 52 (6):473-94.

## **7     Anhang**

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich – Schiller – Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes unterstützt haben: Dr. med. G. Burgard und PD Dr. med. A. Meier – Hellmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Erfurt, den 30. Juni 2005

---

Volker Radein, Verfasser

## Lebenslauf

Volker Radein

Geb. am 29.09.1962 in Wuppertal

1969 – 1973	Städt. Grundschule Kreuzweg, Solingen
1973 – 1979	Städt. Realschule Vogelsang, Solingen
1979 – 1982	Fa. Voos, Solingen; Fa. Piel KG, Lübeck Lehrausbildung, Abschluss: K.f.z.-Mechaniker
1983 – 1986	Fachgymnasium Bad Oldesloe Technischer Zweig
05/1986	Abitur
1986 – 1987	Wehrersatzdienst
10/1987 – 05/1994	Medizinische Universität zu Lübeck Studium der Humanmedizin
05/1994	3. Staatsexamen, Teilapprobation als Arzt im Praktikum
07/1994 – 01/1996	Christliches Krankenhaus Quakenbrück, Arzt im Praktikum – Chirurgie
01/1996	Approbation als Arzt
02/1996 – 01/1999	St. – Josefs – Hospital Cloppenburg Assistenzarzt Anästhesie
02/1999 – heute	Helios-Klinikum Erfurt GmbH: Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie Assistenzarzt Anästhesie
01/2002	Facharzt für Anästhesiologie
12/2003	Abschluss der fakultativen Weiterbildung Spezielle Anästhe- siologische Intensivmedizin

Erfurt, den 30. Juni 2005

---

Volker Radein

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Chefarzt Dr. med. Gerald Burgard für die Überlassung des Themas, für wertvolle Hinweise in der Anfangsphase der Promotionsarbeit und für die Vorstellung der Studie vor der örtlichen Ethikkommission.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Chefarzt PD Dr. med. Andreas Meier – Hellmann, für die Bereitschaft, die Betreuung der Promotion zu übernehmen und für seine hervorragende Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten. Seine geduldige und motivierende Begleitung machte das Arbeiten an der Dissertation zu einer wertvollen Erfahrung.

Außerdem möchte ich allen ärztlichen Mitarbeitern der Klinik für Neurochirurgie (Frau Chefärztin Prof. Dr. med. Jutta Krüger) und allen Mitarbeitern der anästhesiologischen Intensivstation III des Helios-Klinikums-Erfurt GmbH für ihre Unterstützung während der Zeit der Datenerhebung danken.

Herrn Oberarzt Dr. med. Stefan Merkelbach danke ich für wertvolle Hinweise zur neurologischen Untersuchung der Patienten. Ein herzliches Dankeschön geht an Dr. med. Christian Icke für die lehrreiche praktische Hilfe bei Arbeiten am Computer in der Abschlussphase der Promotion. Abschließend möchte ich meinen Eltern für ihr Verständnis und ihre beständige Unterstützung danken.